CĂTĂLINA ELENA LUPUȘORU

FARMACOLOGIE

* * *

MOLDOVA
Iași — 1994

Scanned with OKEN Scanner

CĂTĂLINA ELENA LUPUŞORU

FARMACOLOGIE

cu o prefaţă de ***Prof.Dr. SAVA DUMITRESCU***
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

***

Scanned with OKEN Scanner

Profesorului meu, Dr. **Sava Dumitrescu**, *cu modestele mele mulţumiri pentru încrederea acordată în activitatea didactică şi de cercetare, în speranţa de a-i continua drumul cu demnitate.*

Scanned with OKEN Scanner

Mulţumiri prietenilor mei, studenţi în medicină: Călin-Comănescu Liliana, Cerbu Mihaela, Ghiciuc Cristina, Ghiciuc Camelia, Tumurug Eduard, Burculeţ Iulian, pentru culegerea şi prelucrarea pe calculator a materialului şi sprijinul moral în scrierea acestei cărţi.

Mulţumesc, de asemenea, studenţilor Strat Sorin, Bădilescu Laura, Asănache Doina, Negel Simona, Matei Toder, Mareş Cecilia, Barbu Nicoleta, Catrinari Doina, Drăgoi George, pentru ajutorul acordat.

Scanned with OKEN Scanner

VOLUMUL III:

FARMACOLOGIA HORMONILOR ŞI A SISTEMULUI ENDOCRIN 686
Hormonii hipotalamici şi hipofizari 687
Influenţarea farmacologică a funcţiei tiroidiene 705
Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfo-calcice 712
Hormonii pancreatici şi antidiabeticele orale 724
Hormonii glandei corticosuprarenale, analogi şi antagonişti 739
Hormonii sexuali, analogi şi antagonişti 754
Contracepţia hormonală 773

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE 778
Caracteristici de farmacocinetică ale chimioterapicelor 778
Caracteristici farmacodinamice ale antibioticelor şi ale altor chimioterapice 782
Antiseptice şi dezinfectante 789
Antisepticele urinare şi alte chimioterapice utilizate în tratamentul infecţiilor urinare 800
Sulfonamidele şi Trimetoprimul 808
Antibiotice beta-lactamice 817
I. Penicilinele 817
II. Cefalosporinele 824
III. Alte medicamente beta-lactamice 829
Cloramfenicolul 831
Tetraciclinele 836
Aminoglicozidele 843
Antibiotice polipeptidice 853
Medicamente utilizate în terapia tuberculozei 856
Medicamente utilizate în terapia leprei 869
Macrolidele 872
Lincosamine 876
Chinolonele 877
Agenţi terapeutici antifungici 880
Antiviralele 899
Tratamentul bolilor provocate de protozoare 907
Medicaţia antihelmintică 924
Chimioterapia antitumorală 956

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA HORMONILOR ŞI A SISTEMULUI ENDOCRIN

Împreună cu sistemul nervos (SN) şi sistemul imunitar (SI), sistemul endocrin (SE) alcătuieşte o unitate funcţională ce reglează şi corelează dezvoltarea, funcţionarea, adaptarea şi reproducerea organismului. Principala (dar nu singura) legătură între SN şi SE este făcută de sistemul port hipotalamo-hipofizar, descris de Popa şi Fielding. În general, hormonii acţionează prin receptori specifici asupra nucleului şi a altor organite celulare, inducând sinteza de enzime, receptorii şi alte proteine, iar prin intermediul AMPc, activarea sau inactivarea de enzime.

Hormonii care acţionează prin intermediul adenilat-ciclazei, cuplându-se cu receptorii de suprafaţă şi folosind AMP-ul ciclic drept al doilea mesager, sunt:

1. dintre hormonii hipotalamici: LH-RH, T-RH, CRH;
2. dintre hormonii hipofizei anterioare: ACTH, FSH, LH, LPH, TSH, MSH;
3. hormonii tiroidieni: Calcitonina;
4. Catecolaminele (agoniştii ß);
5. hormonii pancreatici: Glucagonul;
6. hormonii placentari: Gonadotrofina chorionică umană;
7. hormonii hipofizei posterioare: ADH (produşi de neuro-secreţie depozitaţi în hipofiza posterioară)

Mecanismul de acţiune al acestor hormoni este următorul:

- formarea complexului hormon-receptor activează adenilat-ciclaza prin intermediul unei proteine de cuplare GTP-dependentă;
- AMPc format difuzează în interiorul celulei şi activează o enzimă AMPc-dependentă (Protein-kinaza), care, la rândul ei,
- activează, prin fosforilare, enzime ce reprezintă substratele ei specifice.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea acestor ultime enzime reprezintă răspunsul celular specific la respectiva stimulare hormonală.

Analogii hormonali sunt substanţe de sinteză cu selectivitate mai mare şi/sau durată mai lungă de acţiune decât hormonii naturali, fiind preferaţi, în terapie, hormonilor naturali.

Medicamentele pot influenţa SE:

a. direct, blocând receptorii sau interferând sinteza, eliberarea sau metabolizarea;

b. indirect, prin intermediul SN (de exemplu, agonişti şi antagonişti ai receptorului dopaminergic);

c. provocând modificări homeostatice (de exemplu,diureticele) ce determină riposte hormonale compensatoare.

Nivelele plasmatice hormonale suferă variaţii importante în funcţie de ritmurile biologice, ca ritmul nictemeral (circadian), ritmul ingestiei de hrană, ciclul menstrual ş.a. Spre deosebire de terapiile unde se urmăreşte menţinerea unui nivel plasmatic constant al medicaţiei, terapia hormonală se face deseori după principii cronofarmacologice, urmărindu-se ca ritmul de administrare să coincidă cu ritmurile biologice ale secreţiei hormonilor respectivi.

HORMONII HIPOTALAMICI ŞI HIPOFIZARI

Cu excepţia inhibitorului de secreţie al Prolactinei, are este Dopamina, toţi hormonii hipotalamici sunt structuri mici polipeptidice.

Hormonii hipotalamici cu rol reglator, care au fost identificaţi şi, în cele mai multe cazuri, sintetizaţi sunt reprezentaţi de:

1. hormonul eliberator al hormonului de creştere (GH-RH);
2. hormonul de inhibare a hormonului de creştere (Somatostatina);
3. hormonul eliberator al tireotropinei (TRH);
4. hormonul eliberator al corticotropinei (CRH);
5. hormoni eliberatori ai gonadotropinelor (Gn-RH, LH-RH);

Scanned with OKEN Scanner

6. hormon inhibitor al prolactinei (PIH, în prezent, nou considerat a fi Dopamina).

Sunt recunoscuţi, în prezent, şase hormoni ai hipofizei anterioare:

1. hormonul de creştere (GH);
2. tireotropina (TSH);
3. adenocorticotropina (ACTH);
4. hormonul foliculostimulant (FSH);
5. hormonul luteinizant (LH);
6. prolactina.

Alt polipeptid, ß-lipotropina (ß-LPH) derivă din acelaşi prohormon (pro-opiomelanocortina), ca şi adrenocorticotropina. ß-lipotropina este secretată de hipofiză, împreună cu adrenocorticotropina, dar funcţia sa hormonală este necunoscută. Ea este un precursor al polipeptidului opioid, ß-endofina.

Se pare, de asemenea, că, unii hormoni ai tiroidei, ai axei adrenaliene şi ai gonadelor inhibă eliberarea de hormoni tropi de către hipofiză, în timp ce neurotransmiţători, cum ar fi serotonina, norepinefrina şi dopamina influenţează direct secreţia hormonilor hipotalamici de către neuronii peptidergici ai eminenţei mediane.

I. Hormonii hipotalamici

1.1. Hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GRH sau GH-RH)

Structura chimică exactă a GH-RH nu a fost determinată. Au fost însă izolaţi doi factori cu acţiune de eliberare a hormonilor de creştere din celulele tumorale ale insulelor pancreatice, pacienţii prezentând clinic acromegalie asociată cu hiperplazia hipofizei somatotrope (cu celule care sintetizează somatotropin). Analiza structurală a evidenţiat în ambii factori un peptid liniar, cu secvenţă identică de aminoacizi, pentru primii 40 aminoacizi. Unul din factori prezintă 4 aminoacizi suplimentari la nivelul grupului carboxi-terminal. Deşi GH-RH încă nu a fost izolat din hipotalamusul uman, este evidentă prezenţa sa, în eminenţa mediană a omului, la primate şi hipotalamusul de şobolan.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacologie clinică:

Atât GH-RH_{40}, cât şi GH-RH_{44} determină o eficientă mărire a nivelului hormonului de creştere, atât la subiecţii normali, cât şi la pacienţii cu deficit idiopatic al hormonilor de creştere. Doze mai mici de 0,5 g/kgc, administrate pe cale i.v., cresc nivelele hormonilor de creştere în câteva minute şi ating nivelul maxim într-o oră. S-a demonstrat posibilitatea stimulării eliberării hormonilor de creştere la om, prin aplicarea intranasală a GH-RH. Efectul GH-RH asupra somatotropilor hipofizari este specific (după administarea GH-RH, nu este secretat nici unul din ceilalţi hormoni hipofizari anteriori).

Cu excepţia unei înroşiri faciale de intensitate medie şi a unei senzaţii de căldură la nivel cefalic, gât şi în regiunea retrosternală, (la aproximativ 60 % dintre subiecţi), nu s-a înregistrat nici un alt efect advers după administrarea de GRH.

Somatostatina şi Somatomedina-C inhibă necompetitiv secreţia hormonilor de creştere indusă de GH-RH la nivelul hipofizei.

Indicaţii:

GH-RH este utilizat pentru evaluarea diagnostică a pacienţilor cu deficit idiopatic al hormonilor de creştere, în scopul de a caracteriza răspunsurile hipofizei anterioare. Pacienţii la care somatotropii hipofizari răspund la GH-RH şi la care vârsta oaselor permite continuarea creşterii pot fi trataţi cu GH-RH.

Avantajele posibile ale administrării de GH-RH, faţă de tratamentul cu hormon de creştere, la copiii cu deficit în hormon de creştere sunt următoarele:

- păstrarea feed-back-ului la nivelul hipofizei;
- costul teoretic mai mic al sintezei de GH-RH, care este o moleculă mult mai mică decât hormonul de creştere.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Preparate cu **GH-RH$_{44}$** sunt disponibile datorită firmei "Bachem", din California. Aceste preparate sunt folosite pentru diagnostic. În acest scop, se administrează i.v. 1-2 g/kgc.

O doză terapeutică de 3 g/kgc din **GH-RH$_{40}$** administrată s.c., apoi, din 3 în 3 ore, prin perfuzie, cu timp de administrare de 1 min., a produs accelerarea creşterii la copiii cu deficit în hormonul de creştere.

Un analog al GH-RH (şi anume, GH-RH-NH$_2$), poate, de asemenea, să promoveze creşterea.

1.2. Somatostatinul

Somatostatinul (hormon de inhibare a hormonului de creştere, hormon de inhibare a eliberării Somatotropinei).

Somatostatinul este un tetradecapeptid, care a fost izolat din hipotalamus şi alte zone ale SNC. Este secretat şi în celulele pancreatice şi gastro-intestinale. După stabilirea secvenţei de aminoacizi, a fost posibilă sinteza acestuia.

Se poate obţine prin inginerie genetică.

Acest hormon inhibă eliberarea hormonului de creştere, ca răspuns la o mare varietate de stimuli, la indivizii normali. El produce o scădere a nivelelor circulante de insulină şi interferă cu capacitatea hormonului eliberator al tireotropinei, în eliberarea tireotropinei.

Somatostatinul a fost identificat, de asemenea, în pancreas şi în alte zone ale tractului gastro-intestinal. De asemenea, s-a demonstrat că acest hormon inhibă eliberarea glucagonului, insulinei şi gastrinei, secreţia de VIP.

Se consideră că, precursorul Somatostatinului este pro-somatostatinul, un peptid cu 28 aminoacizi, izolat din intestin şi hipotalamus. Prosomatostatinul este de 10 ori mai puternic decât Somatostatinul în inhibarea secreţiei de insulină la şobolani, dar efectele sale asupra secreţiei Glucagonului sunt numai de 2 ori mai mari decât ale Somatostatinului.

Datorită acţiunii sale de durată mai lungă şi de intensitate mai mare, pro-somatostatinul este mai mult utilizat decât Somatostatinul, în testarea mecanismelor de control hormonal. Administra-

Scanned with OKEN Scanner

rea Somatostatinului se face intravenos, timpul de înjumătăţire plasmatic ($T_{1/2}$) plasmatic fiind de 1-3 min. Rinichii joacă un rol important în metabolizarea şi excreţia Somatostatinului.

Somatostatinul, inhibă în mod eficient eliberarea hormonului de creştere la pacienţi cu acromegalie. Totuşi, el nu este utilizat în tratamentul acestei boli, deoarece el nu are specificitate de acţiune şi prezintă o acţiune de scurtă durată.

Au fost sintetizate peptide care prezintă parţial câte o parte din proprietăţile Somatostatinului şi un derivat acid 7-amino-heptanoic, conţinând numai 4 din cei 14 aminoacizi ai Somatostatinului. Acest derivat acid 7-aminoheptanoic blochează efectul Somatostatinului.

Indicaţiile Somatostatinului:

- diabet (scade secreţia de glucagon şi scade secreţia hormonului hipofizar, astfel încât scade necesarul de insulină);
- carcinom;
- tumori secretoare de VIP;
- tumori producătoare de gastrină.

1.3. Hormonul eliberator al tireotropinei

Hormonul eliberator al tireotropinei (TRH) sau protirelină este un hormon tripeptidic care se găseşte în hipotalamus, dar şi în alte părţi ale creierului.

TRH este eliberat în sistemul venos portal şi stimulează hipofiza pentru a produce tireotropină, care, "în cascadă", stimulează tiroida pentru a produce tiroxină (T4). Stimularea de către TRH a tireotropinei este blocată de tiroxină şi stimulată de scăderea tiroxinei, astfel încât extinderea răspunsului tireotropinei la stimularea TRH fomează baza pentru utilizarea TRH ca un agent de diagnostic în evaluarea stărilor de hipertiroidie şi hipotiroidie.

Structură:

TRH este (piro)Glu-His-Pro-NH_2

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Se administrează în mod obişnuit pe cale i.v. Este rapid inactivat în plasmă, având un timp de înjumătăţire plasmatic de 4-5 min.

Farmacodinamie

TRH stimulează producţia hipofizară a tireotropinei, probabil prin stimularea adenilat-ciclazei. Stimularea tireotropinei de către TRH poate fi blocată prin pretratament cu tiroxină, corticosteroizi şi somatostatin. Stimularea producţiei de prolactină de către TRH nu este blocată.

Maximul nivelului seric al tireotropinei se realizează la 20-30 de minute, după o injectare i.v. cu TRH, la indivizii sănătoşi.

În hipertiroidism nivelele serice crescute de tiroxină afectează răspunsul la TRH. În hipotiroidismul primar, nivelele tireotropinei încep să crească şi răspunsul hipofizar la TRH poate fi cu totul mărit. În hipotiroidismul secundar (hipofizar), nivelele serice ale tireotropinei încep să scadă şi nu reuşesc să crească după administrarea de TRH. În hipotiroidismul terţiar (hipotalamic), nivelul de bază al tireotropinei serice poate fi scăzut sau normal şi răspunsul tireotropinei la TRH poate fi întârziat.

Perfuzia de TRH conduce la stimularea eliberării de prolactină de către hipofiză la indivizii sănătoşi, dar nu are efect asupra celulelor producătoare de hormoni de creştere sau ACTH. În unele tipuri de tumori hipofizare, totuşi, celulele neoplazice pot răspunde anormal la TRH, prin eliberarea hormonului de creştere (în acromegalie), prin eliberare de ACTH (în boala Cushing) sau prin scăderea eliberării prolactinei (în prolactinoame). Perfuzia cu TRH poate limita uneori extinderea leziunilor nervoase după traumatisme ale măduvei spinării. Mecanismul acestei acţiuni a TRH-ului este necunoscut.

Indicaţii:

TRH-ul este utilizat numai în scop de diagnostic. O perfuzie-test cu TRH, este cea mai sensibilă metodă pentru diagnosticul hiper- sau hipotiroidismului mediu, la pacienţi cu simptomatologie minimă, cu nivele echivoce în ser ale tiroxinei sau tireotropinei. În

Scanned with OKEN Scanner

ciuda oscilaţiilor în răspunsuri, între diferite stadii de hiper- sau hipotiroidism, testul este sigur la un mare număr de pacienţi.

O alterare a răspunsului tireotropinei la TRH apare la aproximativ jumătate din pacienţii eutiroidieni cu exoftalmie "Graves", pe când leziuni în masa orbitală sunt asociate cu un răspuns normal tireotropinic.

Perfuzia de TRH a fost, de asemenea, sugerată ca un test de diagnostic pentru diferenţierea depresiunilor unipolare sau bipolare. O alterare a răspunsului tireotropinic poate apare în multe boli psihice, testul respectiv reprezentând un test obişnuit.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

TRH este disponibil în preparatul **Protirelin** (Relefact TRH®, Thypinone®) condiţionat în fiole, pentru injecţii i.v. Doza este 500 g pentru adulţi şi 7 g/kgc pentru copiii de 6 ani sau mai mari, dar fără a depăşi doza adultului. Se testează nivelul de bază al tireotropinei folosind 3 determinări, la 15-30-60 minute după perfuzie.

Efecte adverse:

La peste 50 % dintre pacienţii testaţi se pot nota efecte secundare care durează câteva minute: greaţă, polakiurie, uşoară cefalee, gust metalic sau disconfort abdominal. Poate apare o hipertensiune tranzitorie.

1.4. Hormonul eliberator al corticotropinei (CRH)

Acest peptid hipotalamic conţine 41 aminoacizi. El a fost sintetizat chimic. Efectul său de eliberare al corticotropinei este asociat cu generarea de AMPc. Acţiunea sa este specifică pentru corticotropi (celulele care sintetizează corticotropina), deoarece are loc numai eliberarea de ACTH şi ß-endorfină, fără a se observa un efect pe hormonul de creştere, prolactina sau secreţia de tireotropină.

Glucocorticosteroizii previn eliberarea de ACTH ca răspuns la CRH. Totuşi, la pacienţii cu boală Cushing, CRH-ul poate creşte nivelele plasmatice de ACTH, în ciuda valorilor peste normal ale

Scanned with OKEN Scanner

cortisolului plasmatic. Aceasta contrastează cu scăderea TRH-ului, pentru a stimula eliberarea TSH-ului, când nivelele circulante ale tiroxinei sunt crescute peste normal. Răspunsul corticotrop, la CRH este dependent de doză, iar sensibilitatea la CRH este, în unele privinţe, aceeaşi, fie că se administrează seara sau dimineaţa. Vasopresina potenţează eliberarea de ACTH la doze submaximale de CRH.

Utilizare diagnostică

CRH a fost administrat într-o varietate de boli hipotalamo-hipofizo-adrenaliene, pentru a diferenţia cauzele hipotalamice de cele hipofizare ale deficitului sau excesului de ACTH. Răspunsurile plasmatice ale ACTH-ului în boala Cushing sunt variate, dar, în general, arată o stimulare a ACTH-ului plasmatic. Nivelele maxime obţinute pot fi mai mari decât cele normale, dar creşterea valorii de bază este în general mai mică decât la persoanele normale care au primit CRH. Pacienţii cu boală Addison şi sindrom Nelson arată un răspuns exagerat al ACTH-ului plasmatic, pe când pacienţii cu sindrom Sheehan sau cu sindrom Cushing datorat unei tumori primare adrenaliene, nu prezintă o creştere a ACTH-ului plasmatic după primirea CRH-ului.

Disponibilul de CRH ar permite dezvoltarea tehnicilor specifice radioimunologice pentru a elucida rolul său fiziologic şi a determina dacă el intervine în patogenia bolii Cushing.

Efecte adverse:

Doze i.v. de 1 g/kgc determină roşeaţă a feţei şi a sternului. Doze de 3 g/kgc sau mai mari, provoacă bradipnee, dispnee şi o scădere slabă, tranzitorie, a tensiunii arteriale. La doze mai mici de 1 g/kgc aceste efecte secundare nu apar.

1.5. Factorul de eliberare a hormonului luteinizant

Factorul de eliberare a hormonului luteinizant, denumit şi hormonul de eliberare a gonadotropinei (LH-RH sau Gn-RH), este un decapeptid care controlează eliberarea de FSH şi LH.

Scanned with OKEN Scanner

Structură:

GnRH este un decapeptid care se găseşte la toate mamiferele. În practică se utilizează GnRH sintetic.

Farmacocinetică:

Gn-RH poate fi administrat pe cale i.v. sau s.c. Analogi cu acţiune de lungă durată ai Gn-RH pot fi eventual administraţi prin spray nazal sau pe cale vaginală. La administrarea i.v., timpul de înjumătăţire plasmatic este de 5-27 minute; este aproape complet degradat în sânge, cu excepţia unei proporţii de 2 %, care este excretată în urină.

Farmacodinamie:

Gn-RH se leagă la receptorii gonadotropilor hipofizari. Când administrarea este intermitentă, el stimulează secreţia de FSH şi LH. Administrarea prelungită de GnRH blochează eliberarea de gonadotropină.

Farmacologie clinică

a. Utilizări pentru diagnostic:

GnRH este curent utilizat pentru diagnostic. Această metodă este o metodă limitată pentru evaluarea selectivă a cazurilor suspecte de hipogonadism. Folosind administrarea i.v. sau s.c. a 100 g de Gn-RH, se măsoară secvenţial nivelele serice de LH. Un nivel acceptabil de LH indică prezenţa unor gonadotropi hipofizari funcţionali, dar nu este predictibil în legătură cu rezerva de gonadotropi hipofizari. Totuşi, nu se poate face un diagnostic diferenţial între bolile hipofizare şi hipotalamice.

b. Indicaţii terapeutice:

S-a observat experimental că administrarea pulsatilă a Gn-RH (care determină stimulare hipofizară) poate induce ovulaţia la femei cu amenoree hipotalamică şi spermatogeneza la bărbaţi cu hipogonadism hipogonadotropic. Datele experimentale, de asemenea, demonstrează că administrarea analogilor cu acţiune lungă ai Gn-RH care determină supresie hipofizară, poate fi eficientă pentru tratamentul sindromului de ovar polichistic, endometrioze, sindrom

Scanned with OKEN Scanner

premenstrual şi pubertate precoce. Un analog al Gn-RH-ului, **Leuprolidul** promite rezultate bune în tratamentul cancerului prostatic.

Reacţii adverse:

Foarte rar sunt raportate: cefalei, disconfort abdominal şi roşeaţă; administrarea s.c. poate determina rash.

S-a încercat obţinerea unui contraceptiv, prin realizarea unui antagonist al Gn-RH. Substanţele obţinute duc însă repede la obişnuinţă. Probabil are loc o creştere compensatoare, iar descărcările Gn-RH sunt pulsatile, intermitente şi nu continui.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Gn-RH este disponibil sub formă de **Gonadorelină hidroclorhidrică** (Factrel®) condiţionată în fiole de 100 g şi 500 g.

La femei, testul ar trebui realizat în primele 7 zile ale ciclului memstrual.

II. Hormonii hipofizari posteriori

Hormonii hipofizei posterioare sunt **Vasopresina** şi **Oxitocina.**

Aceste structuri sunt aproape similare şi, probabil, au un precursor filogenetic comun. Secreţia hormonilor hipofizari posteriori nu este reglată de hormoni eliberatori hipotalamici. Aceşti hormoni sunt sintetizaţi în hipotalamus de unde migrează prin lumenul axonilor respectivi în hipofiza posterioară, de aici sunt eliberaţi în circulaţie, în funcţie de necesităţile organismului. Despre aceşti hormoni s-a discutat în capitolul "Substanţele cu acţiune asupra musculaturii netede".

Scanned with OKEN Scanner

III. Hormonii hipofizei anterioare

După structura lor chimică, hormonii hipofizei anterioare şi hormonii analogi placentari se împart în 3 grupe:

Grupa I: cuprinde hormoni polipeptidici monocatenari cu un număr mai mare de 100 de aminoacizi, în moleculă:

- hormonul somatotrop (GH, STH) cu 191 aminoacizi şi două legături disulfidice intracatenare;
- prolactină (Prl), cu 198 aminoacizi;
- hormonul lactogen placentar (PL), cu 191 aminoacizi;

Grupa a II-a: cuprinde hormoni polipeptidici monocatenari cu un număr mai mic de 100 aminoacizi în moleculă:

- hormonul corticotrop (ACTH) cu 39 aminoacizi;
- hormonul α-melanofor (α-MSH) - 13 aminoacizi;
- hormonul ß-melanofor (ß-MSH) - 18 aminoacizi;
- ß-lipotropină (ß-LPH) - 91 aminoacizi;
- γ-lipotropina (γ-LPH) - 58 aminoacizi.

Toţi aceşti hormoni au o secvenţă comună de 7 aminoacizi sau mai mulţi:

Secvenţa 1-13 din ACTH = α-MSH.

Secvenţa 1-58 din ß-LPH = γ LPH.

Secvenţa 41-58 din LPH = ß-MSH.

Endorfinele şi enkefalinele au secvenţe comune cu treimea finală a ß-LPH.

Grupa a III-a: cuprinde hormoni glicoprotidici bicatenari:

- hormonul tireotrop (TSH): α = 89 aa; ß = 112 aa;
- hormonul foliculostimulant (FSH): α = 89 aa; ß = 115 aa;
- hormonul luteinizant(LH): α = 89 aa; ß = 115 aa;
- hormonul tireotrop chorionic (CTSH);
- hormonul foliculostimulant chorionic (CFSH);
- hormonul gonadotrop chorionic (CG): α=92 aa; ß=145aa.

Molecula acestor hormoni se compune din două subunităţi, iar la FSH, LH, CG şi TSH subunitatea ß determină specificitatea acţiunii.

Scanned with OKEN Scanner

Subunităţile α sunt atât de asemănătoare încât pot fi schimbate de la un hormon la altul, fără ca acţiunea hormonului să se modifice.

1. Hormonul de creştere (STH, GH) are roluri în dezvoltare şi reglarea metabolismului. În dezvoltare, acţionează în mare măsură indirect, inducând formarea, în primul rând în ficat, a unor polipeptide numite **somatomedine.** Acestea determină creşterea scheletică (stimulează încorporarea sulfatului în cartilajele de creştere, conversia prolinei în hidroxiprolină) şi creşterea proporţională a restului organismului.

Lipsa STH în copilărie duce la nanism hipofizar, iar excesul, la gigantism. După încetarea creşterii, excesul provoacă acromegalie.

Când nivelele de STH şi insulină sunt normale, predomină efectul anabolic al STH-ului, care stimulează prelevarea celulară de glucoză şi aminoacizi, şi scade lipoliza.

În lipsa insulinei, efectul anabolic nu mai este posibil, STH având efect diabetogen. Foamea şi hipoglicemia stimulează puternic secreţia de STH, nivelele plasmatice crescând de la 1-2 ng/ml, la 25-50 ng/ml, iar STH-ul mobilizează grăsimile, inhibă lipogeneza, scade toleranţa la glucide, jucând un rol hotărâtor în rezistenţa la foame.

Indicaţii:

STH-ul, la nivel molecular, creşte încorporarea timidinei în ADN şi a uridinei în ARN (indicând o proliferare celulară), în acelaşi timp cu stimularea conversiei prolinei în hidroxiprolină (indicând sinteza de cartilaj).

Deficienţa hormonului de creştere conduce la o producţie inadecvată de somatomedină şi dwarfism.

STH-ul este indicat în tratamentul nanismului hipofizar, în doze de 0,05-0,1 UI/kgc x 3/săptămână. Se foloseşte hormon uman, STH având specificitate de specie. Recent a fost obţinut STH prin metode de inginerie genetică. Inhibarea hipersecreţiei în acromegalie se poate obţine uneori cu Bromocriptină.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Preparatul este condiţionat în fiole, conţinând 4 UI (**Crescormon**®) sau 2 UI sau 10 UI (**Asellacrin**®). Activitatea specifică a acestor preparate este de aproximativ 21 UI/mg de proteine.

În ultimul timp se foloseşte GH obţinut prin biosinteză (derivat metionil al hormonului de creştere uman): **Somatrem**, (Protropin®) conţinând 5 mg/fiolă.

Doze: 0,1 UI/kc x 3/zig, administrat i.m. sau s.c.

Efecte adverse:

În 1985 Programul Naţional Hormonal şi Programul Hipofizar au oprit distribuţia de hormon derivat din hormonul hipofizar uman în SUA, după ce s-a primit raportul că 3 pacienţi au murit de boală Creutzfeldt-Iakob la 5, 6 şi 7 ani după încetarea terapiei cu hormoni de creştere, la pacienţi de 20, 22 şi 24 ani. S-a considerat că aceştia au fost infectaţi cu un virus neurotropic din preparatele hormonale folosite (forma virolidă rezistentă).

Formarea Ac poate apărea la 10-20% dintre pacienţii trataţi cu hormoni umani şi la mai mult de 1/2 din pacienţii trataţi cu derivatul sintetic hormonal (metionil-hormon). Aceşti Ac interferă rar cu activitatea acestor hormoni.

Contraindicaţii:

- pacienţi la care cartilajele de creştere s-au osificat sau pacienţi cu un proces expansiv intracranian;
- hipotiroidismul netratat sau excesul terapiei de substituţie cu glucocorticoizi, pot leza creşterea.

2. Hormonul tireostimulant (TSH)

Farmacocinetică

Hormonul tireostimulant se administrează pe cale i.m. sau s.c.

Timpul de înjumătăţire plasmatic este de aproximativ o oră.

Degradarea are loc la nivel renal.

O cantitate mică se elimină ca atare prin urină.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

Stimulează activitatea adenilat-ciclazei în celulele tiroidiene. Creşte AMPc determinând stimularea captării iodinei şi, în final, creşterea producţiei de hormoni tiroidieni.

Se constată mărirea secundară de volum a tiroidei şi fenomene de vascularită, după administrarea tireotropinei (TSH).

Indicaţiile sunt:

a. pentru diagnostic: diagnostic diferenţial între hipotiroidismul primar şi secundar în stările eutiroidiene. Metoda a fost înlocuită prin folosirea testului cu TRH.

b. terapie: în terapia carcinomului tiroidian metastatic, după următoarea schemă de tratament: folosind o doză tumoricidă de I^{131}, pacientul este menţinut sub tratament cu triiodotironină 10 săptămâni, apoi cu hormon 3 săptămâni; în final, i se administrează tireotropină, 5-10 UI/zi, s.c., 3-7 zile. Se administrează adiţional I^{131}, dacă este cazul.

Preparate: **Thyrotropin** (Thytropar®), cu administrare i.m. sau s.c.

Pentru diagnostic: se folosesc 5 UI/zi, 3 zile.

Pentru terapie, se folosesc 5-10 UI/zi, 3-7 zile.

Efectele secundare sunt:

- durere locală după injectare;
- greaţă, vărsături;
- sensibilitate tiroidiană;

Precauţie: pacienţi cu boli cardio-vasculare sau insuficienţă adrenocorticală.

3. Adrenocorticotropul (ACTH)

Stimulează glanda corticosuprarenală.

Produce lipoliză şi hiperpigmentare datorită activităţii de tip α-MSH. Semnificaţia eliberăriii de ß-endorfină nu este cunoscută. S-ar putea să servească corelării sistemului neuro-endocrin cu sistemul imunitar. Tot necunoscută este şi semnificaţia eliberării din corticosuprarenale a Gastrinei 34.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile sunt atât în diagnostic cât şi în terapie. Se folosesc ACTH-ul porcin şi secvenţa 1-24 produsă sintetic (**Cosyntropin®, Synacten®, Cortrosyn®**).

În terapie are aceleaşi indicaţii ca şi hormonii glicocorticosteroizi, dar ACTH mai este indicat în prevenirea şi tratamentul atrofiilor corticosuprarenaliene, provocate de tratamentul cu doze mari de glicocorticosteroizi. Inhibă mai puţin creşterea la copii, decât glicocorticosteroizii, dar prezintă dezavantajul că reţine mai puternic apa şi sarea.

Farmacocinetică

Atât ACTH-ul sintetic, cât şi cel porcin se absorb bine după administrarea i.m. Nu se poate administra oral din cauza proteolizei gastro-intestinale.

$T_{1/2}$ plasmatic pentru ACTH 1-39 şi ACTH 1-24 este de peste 20 minute.

Prezintă captare tisulară în ficat şi rinichi.

Se folosesc complexul ACTH-gelatină şi complexul ACTH-hidroxid de zinc a căror acţiune persistă 18 ore.

Efecte secundare

- ocazional, Ac la ACTH-ul animal sau la Cosyntropin-ul depot (SUA); s-au produs reacţii anafilactice;
- reacţii anafilactice sau stare refractară la terapia cu ACTH.

4. Hormonul foliculostimulant (FSH)

Împreună cu LH reglează funcţiile gonadare. Stimulează gametogeneza şi dezvoltarea foliculară la femei şi spermatogeneza la bărbat. Acţionează pe celulele foliculare imature ale ovarului şi induce dezvoltarea foliculului matur şi ovocitului.

În testicule, FSH acţionează pe celulele Sertoli şi stimulează producţia lor de androgeni legaţi de proteine.

FSH uman nu este disponibil pentru terapie dar se folosesc gonadotropine extrase din urina femeii în postmenopauză.

Scanned with OKEN Scanner

5. Hormonul luteinizant (LH)

Este în primul rând responsabil pentru reglarea producţiei de hormoni steroizi gonadali. Nu există preparate cu LH pentru utilizare clinică. Gonadotropina chorionică umană poate fi utilizată ca substituent al LH-ului în stările cu deficienţe gonadotropinice.

6. Prolactina

Prolactina este necesară în lactaţie, alături de estrogeni, progesteron, STH, hormoni tiroidieni, hormonii corticosteroizi şi insulină. Nivelele plasmatice la adult sunt de 5-10 ng/ml, cresc în timpul sarcinii, suptul copilului crescând nivelul plasmatic de 10-100 ori.

Nivelele crescute inhibă ovulaţia: prolactina este anticonceptionalul natural, care împiedică apariţia unei noi sarcini în timpul alăptatului.

Excesul de prolactină determină amenoreea şi galactoreea la femeie şi pierderea libidoului şi impotenţă la bărbat. Aceste efecte pot fi consecutive administrării de neuroleptice, care blochează receptorii pentru Dopamină şi, deci, acţiunea P-RIH (PIF = factorul de inhibare a eliberării prolactinei).

Bromocriptina este folosită pentru inhibarea secreţiei de prolactină, în tratamentul sindromului amenoree-galactoree. În inhibarea lactaţiei se folosesc 2,5-10 g de Bromocriptină/zi. Pentru tratamentul prolactinoamelor se folosesc până la 20 g/zi.

IV. Gonadotropinele umane de menopauză (hMG)

Ele reprezintă un amestec al produşilor catabolizării parţiale a FSH-ului şi LH-ului uman, extraşi din urina femeilor la menopauză. Preparatele comerciale de hMG sau **Menotropină** (Pergonal®) sunt biologic standardizate pentru conţinutul în FSH şi LH.

În stările de infertilitate, pentru a stimula dezvoltarea foliculului ovarian la femeie şi, respectiv, pentru stimularea spermatogenezei la bărbat, preparatul conţinând hMG poate fi utilizat împreună cu un hormon luteinizant, adică gonadotropina chorionică (hCG), în scopul inducerii ovulaţiei şi nidării la femeie şi stimulează producţia de testosteron, în timpul "masculinizării" bărbatului (maturare sexuală externă).

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- amenoreea primară;
- amenoreea secundară;
- sindromul de ovar polichistic;
- cicluri anovulatorii;
- bărbaţi cu hipogonadism hipogonadotropic (rezultate favorabile la mai mult de 50% din cazuri).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

O fiolă de menotropină (Pergonal®) conţine 75 UI FSH şi 75 UI de LH.

1 UI de LH este aproximativ echivalentă cu 0,5 UI de hCG.

Administrarea hMG se face pe cale i.m., la femei timp de 9-12 zile, zilnic, iar la bărbaţi se face pretratament cu 4000-5000 UI hCG, 3 doze parţiale/săptămână, timp de 6 luni. Menotropina se administrează în doză de o fiolă x 2/săptămână împreună cu hCG (2000 UI x 2/săptămână). La mai puţin de 4 luni, tratamentul combinat este necesar, înainte să apară spermatozoizi în sperma ejaculată.

Efectele adverse:

- supradozarea duce la creşterea volumului ovarian (20% din cazuri);
- sindromul de hiperstimulare (0,5-4% din cazuri);
- ascite, hidrotorax, hipovolemie, uneori chiar şoc (în legătură cu primul efect advers menţionat mai sus;
- hemoperitoneu, febră, tromboembolie arterială;
- naşteri multiple (aproximativ 20% din cazuri);
- avorturi spontane (25% din cazuri);
- ginecomastia ocazională.

Precauţie: în unele cazuri determină sângerări neregulate; creşte incidenţa cancerului uterin.

Scanned with OKEN Scanner

V. Gonadotropina chorionică umană (HCG)

Este un hormon produs de placenta umană şi excretat în urina femeilor gravide. El se extrage şi se purifică.

Funcţia sa este de a stimula corpus-ul luteus ovarian, de a produce progesteron şi de a menţine placenta. Este foarte apropiat ca structură cu LH-ul şi este utilizat pentru tratamentul deficienţelor de LH la bărbaţi şi femei.

Este bine absorbit după administrare i.m. şi are $T_{1/2}$ plasmatic de 8 ore (LH-ul are $T_{1/2}$ = 30 minute).

Indicaţii:

a. în scop diagnostic: la băieţi cu criptorhidie şi pseudocriptohidie;

b. în scop terapeutic: combinat cu menotropinele, pentru a induce ovulaţia la femei cu hipogonadism secundar sau pentru inducerea spermatogenezei la bărbaţi cu hipogonadism secundar.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Preparatul este condiţionat în flacoane a 500 UI (**Prolan®, Pregnyl®, Gonacor(+)**).

Pentru criptorhidia prepubertară, se administrează 500-4000 UI x 3/săptămână, 6 săptămâni.

Efecte secundare:

- cefalee;
- depresie;
- edem;
- pubertate precoce;
- ginecomastie;
- rar, producere de Ac anti-hCG.

Contraindicaţii:

- neoplazia androgen-dependentă;
- pubertatea precoce.

Alţi hormoni placentari, în afară de hCG sunt:

* **hormonul tireotrop chorionic (CTSH);**

Scanned with OKEN Scanner

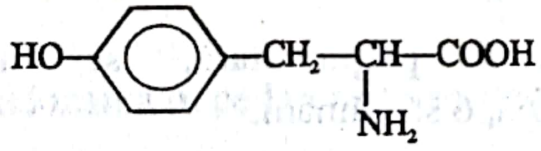
*** hormonul foliculostimulator chorionic (CF-SH);**
*** hormonul lactogen placentar (PL).**

INFLUENŢAREA FARMACOLOGICĂ A FUNCŢIEI TIROIDIENE

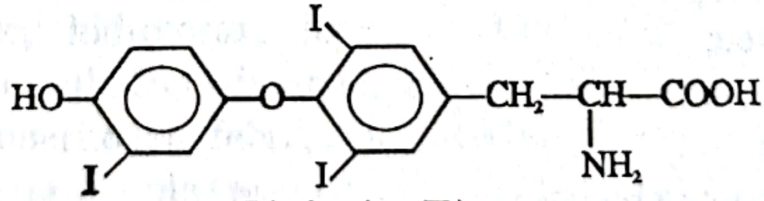
Protirelina (TRH) este hormonul hipotalamic ce stimulează eliberarea hormonului tireotrop (TSH) din hipofiza anterioară, iar TSH-ul este hormonul hipofizar care reglează activitatea glandei tiroide.

Hormonii tiroidieni

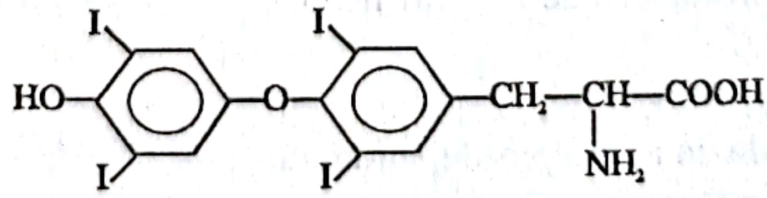
Celulele foliculilor tiroidieni secretă **L-tiroxina (T_4)** şi **L-triiodtironina (T_3)**, numită şi liotironina (fig. 175):



Tirosina



Liotironina (T_3)
(L-3,5,3'- triiodtironină)



Tiroxina (T_4)
(L -3,5,3',5'- tetraiodtironina)

Fig. 177. Hormonii tiroidieni şi aminoacidul precursor

Celulele interfoliculare secretă Calcitonina (vezi capitolul "Influenţarea farmacologică a homeostaziei calciului").

Celulele foliculare prelevează activ iodurile din sânge, concentraţia celulară normală fiind de 20-50 ori mai mare ca în plasmă. Iodurile sunt oxidate, iodul se leagă pe grupările tirosil ale tireoglobulinei. Aceste grupări, mono- sau di-iodate sunt apoi transferate enzimatic şi cuplate cu alte grupări tirosinice iodate, de pe aceeaşi moleculă de tireoglobulină, formându-se molecule de T_3 sau T_4. Producţia zilnică normală la adult este de 70-90 g T_4 şi 15-30 g T_3.

Farmacocinetică

În sânge, principalul transportor este o glicoproteină acidă (TBG), care leagă puternic T_4 şi slab T_3. O prealbumină leagă mai slab ambii hormoni. Cam 35% din T_4 este transformată în T_3, care este de 4 ori mai activă decât T_4.

Farmacodinamie

Fixarea hormonului se face la receptori care se găsesc în număr mare în hipofiză, ficat, rinichi, cord, muşchiul scheletic, plămân, intestin, mai puţin în splină sau testicul. Afinitatea receptorilor pentru T_3 este de 10 ori mai mare decât pentru T_4. Cuplarea pare să se facă cu:

a. receptorul de suprafaţă, care determină creşterea prelevării de glucoză şi aminoacizi;

b. o proteină de cuplare în citosol, hormonul legat fiind în echilibru cu hormonul liber din citosol;

c. hormonul liber se leagă la receptorul de pe faţa interioară a membranei mitocondriale şi de receptori ai cromatinei nucleare.

Sinteza de ARNm, cu creşterea sintezei de enzime este principala cale de influenţare a proceselor metabolice. Creşte, de exemplu, sinteza ATP-azei Na^+-K^+- dependentă din membrana celulară, creşte sinteza (sau sensibilitatea) ß-receptorilor adrenergici, ceea ce explică creşterea sensibilităţii la catecholamine a hipertiroidianului.

Acţiunile hormonilor tiroidieni au fost în mare măsură deduse prin investigarea cazurilor de hipo- şi hiper-tiroidie.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele hipotiroidismului sunt:

1. la nivelul SNC: creşterea latenţei reflexelor; încetinirea proceselor mintale (bradilalie, bradipsihie); comă mixedematoasă;
2. asupra aparatului locomotor: fatigabilitate, creşte fosfataza alcalină (FA) şi lipoprotein-dehidrogenaza (LDH);
3. asupra faciesului şi fanerelor: faţă infiltrată, palidă, mimică redusă, edem periorbitar, limba mare; părul şi unghiile casante;
4. efecte cardio-vasculare: bradicardie, debit scăzut (insuficienţă cu debit scăzut); revărsat pericardic; ateromatoză;
5. asupra aparatului respirator: retenţie de CO_2, revărsat pleural;
6. efecte gastro-intestinale: apetit scăzut, tranzit încetinit;
7. efecte sanguine: anemie, eritropoietină scăzută;
8. efecte metabolice: metabolism bazal scăzut, colesterol şi trigliceride plasmatice crescute; metabolizarea medicamentelor încetinită;
9. asupra funcţiei sexuale: hipomenoree, sterilitate; impotenţă, oligospermie.

Efectele hipertiroidismului sunt:

1. asupra SNC: nervozitate, instabilitate emoţională, fugă de idei, insomnie, hiperkinezie. În forme grave determină anomalii EEG focalizate şi criză tireotoxică;
2. asupra aparatului locomotor: fatigabilitate, osteoporoză, hipercalcemie;
3. asupra faciesului şi fanerelor: retracţie a pleoapei superioare, eventual exoftalmie, piele caldă şi umedă, tendinţă la transpiraţie, părul fin;
4. efecte cardio-vasculare: efect cronotrop şi inotrop pozitiv, aritmii, insuficienţă cu debit crescut, angor;
5. asupra aparatului respirator: scade capacitatea vitală, determină dispnee;
6. efecte gastro-intestinale: apetit crescut, tranzit accelerat;
7. efecte sanguine: anemie cu eritropoieză crescută;

Scanned with OKEN Scanner

8. efecte metabolice: metabolismul bazal crescut, colesterol şi trigliceride plasmatice scăzute; metabolizarea medicamentelor accelerată; pierdere în greutate;

9. asupra funcţiei sexuale: tulburări menstruale, fertilitate scăzută.

Hormonii tiroidieni joacă un rol important în creştere, diferenţiere şi reglarea metabolismului energetic.

Astfel, hormonii tiroidieni sunt indispensabili realizării programului de dezvoltare înscris în codul genetic. Sunt necesari pentru ca alţi hormoni (de exemplu, hormonul somatotrop) să-şi poată exercita acţiunea. În creier, între altele, sunt necesari proceselor de mielinizare şi de dezvoltare a reţelelor dendritice şi axonale. Pentru că la nivele fiziologice, condiţionează sinteza de proteine şi creşterea, trebuie consideraţi hormoni anabolizanţi. Numai la nivele anormal de mari, patologice, au efect catabolizant, pe toate liniile metabolice.

Secreţia normală de T_3 şi T_4 condiţionează intensitatea normală a proceselor oxidative în organism, iar energia generată este în mare măsură utilizată pentru sinteza de proteine şi transportul transmembranar de Na^+. Acţiunea calorigenă a hormonilor tiroidieni este unul dintre principalele mecanisme prin care organismul rezistă la frig.

Indicaţii:

Administrarea hormonilor tiroidieni este indicată în terapia de substituţie a insuficienţelor tiroidiene de orice natură. În cretinism, se obţine o dezvoltare fizică şi mintală normală numai dacă tratamentul este început imediat după naştere.

Contraindicaţii şi precauţii:

- aritmii;
- insuficienţe cardiace grave;
- la bătrâni, cardiaci, tratamentul se începe cu doze mai mici, creşterea dozelor făcându-se lent.

Efectele adverse ale administrării hormonilor tiroidieni sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- aritmii mortale la doze mari, mai ales în terapia mixedemului;
- osificare prematură a cartilagiilor de creştere, la copii.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

- pentru T_3: comprimate de 20 g (**Thybon®, Tiroton®**);
- pentru T_4: comprimate de 25-500 g, soluţie injectabilă, condiţionată în fiole.

Preparatul cel mai utilizat este **Pulberea standardizată de tiroidă**, condiţionată sub formă de drajeuri de 75 şi 125 mg. Rezultatele sunt de obicei la fel de bune cu toate aceste preparate. Doze echivalente la administrare zilnică sunt: 25 gT_3=100 g T_4=60 mg pulbere standardizată. În cretinism dozele sunt de 45 mg pulbere zilnic, la vârsta de 2 luni; 90 mg zilnic între 1-2 ani; la 5 ani, doza pentru adult. În mixedemul adultului, dozele sunt de 120-180 mg/zi.

Iodul

Este necesar un aport de 0,1 mg/zi (adult). În lipsa iodului, scade sinteza de T_3 şi T_4, creşte TSH-ul, tiroida se hipertrofiază pentru a capta mai mult iod din sânge, dar cel mai des, ea nu reuşeşte să asigure necesarul de T_3 şi T_4 şi guşa este însoţită de insuficienţă tiroidiană. În regiunile (în special muntoase), unde apa şi solul sunt sărace în iod, omul şi animalele prezintă hipertrofie tiroidiană (guşă endemică). Profilaxia se face prin administrarea de comprimate conţinând 1 mg Iodură de potasiu şi utilizarea de NaCl cu adaos de Iodură de potasiu la prepararea alimentelor.

Dozele mari, de 50-100 mg Iod/zi, inhibă activitatea tiroidei, dar numai pentru un timp limitat şi reduc vascularizaţia glandei, consistenţa ei devenind mai fermă. Aceste efecte sunt folosite pentru pregătirea preoperatorie, timp de 2 săptămâni, la cazurile de hipertiroidie tratate prin tiroidectomie subtotală.

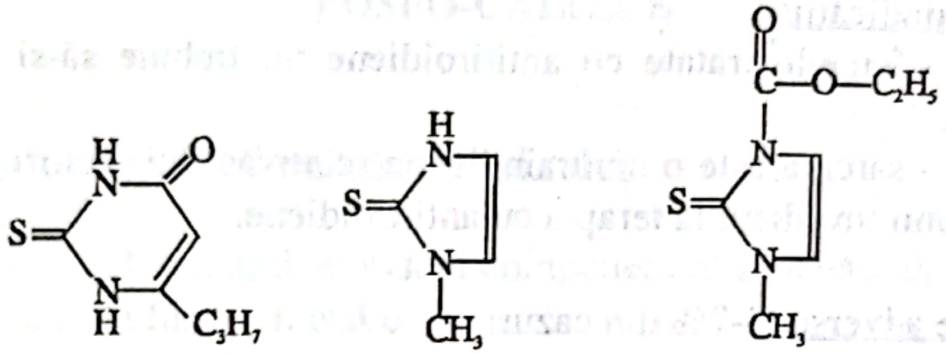
Antitiroidienele de sinteză

Acestea constituie o medicaţie simptomatică ce acţionează prin inhibarea sintezei T_3 şi T_4. Împiedică iodarea tireoglobulinei (catalizată de peroxidaze) intrând în competiţie cu grupările tirosil pentru iodul activat. Totodată, inhibă peroxidaza tiroidiană. Supri-

Scanned with OKEN Scanner

mă simptomele de hipertiroidism, dar recăderile sunt frecvente la încetarea tratamentului. Substanţele cele mai folosite sunt derivaţii de tiouree, ca:

* Propiltiouracilul;
* Thiamazolul;
* Carbimazolul.



Propiltiouracil Methimazol Carbimazol

Fig. 178. Antitiroidiene de sinteză

Scăderea nivelelor plasmatice de T_3 şi T_4 este urmată de creşterea TSH, creşterea dimensiunilor şi vascularizaţiei tiroidei (guşa de tiouracil). Propiltiouracilul are şi acţiune periferică, împiedicând transformarea T_4 în T_3. Carbimazolul este transformat în organism în Thiamazol. Toate medicamentele menţionate se resorb rapid din intestin, se concentrează în tiroidă. Se elimină prin urină, prin lapte şi pot traversa placenta.

Indicaţiile sunt în sindromul hipertiroidian, datorat bolii Basedow sau unor noduli tiroidieni hiperfuncţionali.

Terapia se face:

- în scopul vindecării pe cale medicală a bolii Basedow, vindecarea obţinându-se la 70-80% din cazuri, după una sau mai multe serii de tratamente. Una din explicaţii este remisiunea deseori spontană a hipertiroidismului, rolul tratamentului fiind protejarea bolnavului de tireotoxicoză până la apariţia remisiunii. Durata tratamentului poate fi de luni sau ani;
- ca pregătire preoperatorie, deoarece antitiroidienele au ameliorat mult rezultatele terapiei chirurgicale şi au redus mortalitatea postoperatorie, practic la zero;

- ca terapie ajutătoare în tratamentul cu radioiod al hipertiroidismului;
- tratamentul crizei tireotoxice.

ß-blocantele adrenergice se asociază frecvent la terapia cu antitiroidiene.

Contraindicaţii:

- femeile tratate cu antitiroidiene nu trebuie să-şi alăpteze copiii;
- sarcina este o contraindicaţie relativă. Unii autori asociază hormonii tiroidieni la terapia cu antitiroidiene.

Efecte adverse (3-7% din cazuri):

- agranulocitoze, la mai puţin de 0,2% din cazuri.

Controlul periodic al leucogramei este obligatoriu.

Preparate, Mod de administrare, Doze:

* **Propiltiouracil** (PTU, Propylthiouracil®):

a. doză de atac - 200-900 mg/zi

b. doza de întreţinere: 25-400 mg/zi.

Dacă doza depăşeşte 300 mg/zi, se împarte în 4-6 prize, sub 300 mg se împarte în 3 prize.

Se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, cu administrare pe cale orală.

* **Thiamazol:**

a. doza de atac - 20-100 mg/zi

b. doza de întreţinere - 5-20 mg/zi

* **Carbimazol** (Carbimazole®) - aproximativ jumătate din dozele de Thiamazol. Se prezintă sub formă de comprimate conţinând Carbimazol 5 mg.

Doza zilnică se administrează în 3 prize.

Carcinomul tiroidian

Tratamentul de elecţie în carcinomul tiroidian se face cu **Radioiod** (^{131}I) şi cu **Doxorubicin**, iar ca alternative de tratament se pot folosi **Bleomicina, Fluorouracilul, Melphalanul** (detalii sunt prezentate în capitolul "Chimioterapia antitumorală").

Scanned with OKEN Scanner

INFLUENTAREA FARMACOLOGICA A HOMEOSTAZIEI FOSFO-CALCICE

Generalităţi privind metabolismul calcic

Calciul, cel mai abundent component al scheletului, îndeplineşte multiple funcţii metabolice:

1. modifică funcţia de transport a membranelor celulare, transmisia ionilor prin membranele organitelor intracelulare; alături de nucleotidele ciclice (AMPc şi GMPc), ionii de calciu (Ca^{2+}) constituie principalii mesageri secunzi în cadrul substanţelor chimice cu rol de semnale intercelulare; canalele ionice de Ca^{2+} (alături de cele de Na^{+} şi K^{+}) traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni;

2. influenţează:

a. eliberarea transmiţătorilor neurochimici la nivelul joncţiunilor sinaptice;
b. sinteza, secreţia şi efectele metabolice ale hormonilor proteici;
c. eliberarea şi activarea enzimelor intra- şi extracelulare ;
d. secreţia sucului gastric;
e. lactaţia;
f. mecanismul de concentrare renal;
g. contracţia musculară;
h. coagularea sângelui.

Repartiţia calciului

Organismul unui adult conţine aproximativ 1100 g calciu. Din acesta, aproximativ 99 % se găseşte la nivelul scheletului şi dinţilor şi, aproximativ 1 %, în lichidele intravasculare, interstiţiale şi intracelulare. Se descriu două fracţiuni ale calciului:

Scanned with OKEN Scanner

- o fracţiune cu mişcare lentă (prin remodelarea osului, rata de primenire a calciului scheletic este in jur de 0,7 g/zi, cantitate care fluctuează prin depunerea sau scoaterea de calciu din os, scheletul funcţionând ca un rezervor tampon, cu rol important în menţinerea constantă a nivelului plasmatic al calciului);

- o fracţiune cu mişcare rapidă (reprezentând o cantitate de circa 6-7 g).

Activităţile metabolice continui sunt asigurate de calciul din fracţiunea cu mişcare rapidă.

Calciul seric are o valoare normală de aproximativ 9,8 mg%, egal cu aproximativ 5 mEq/l, egal cu aproximativ 2,5 mM/l. Din aceasta, aproximativ 40 % e legat la proteinele plasmatice, în jur de 10 % formează complexe cu alţi ioni şi aproximativ 50 % este liber sub formă ionizată. Valoarea calciului seric se menţine în general constantă, fiind asigurată de factorii reglatori. La indivizii sănătoşi, nu există o fluctuaţie diurnă mai mare +3 %.

Reglarea metabolismului calcic

Necesităţile zilnice de calciu sunt de 500-1000 mg/zi la adult, 1000-1500 mg/zi în perioada de creştere şi în sarcină, şi de cel puţin 1500 mg/zi în perioada de alăptare.

Bilanţul calciului depinde de aportul alimentar, de intensitatea proceselor de absorbţie şi excreţie gastro-intestinală şi renală, precum şi de permanenta mobilizare şi depunere osoasă. Aportul alimentar zilnic asigură în jurul a 1000 mg calciu preluate din pâine, ouă, carne, legume, lapte şi derivatele lui etc. Acesta este supus unui intens turnover la nivel gastro-intestinal şi renal, reprezentat de procesele de absorbţie şi eliminare continuă.

Din acest bilanţ reiese că doar 1/3 din calciul ingerat se absoarbe la nivel intestinal şi aproximativ 2/3 se pierd prin materii fecale. În general, absorbţia netă a ionilor de calciu nu depăşeşte 100-200 mg/zi.

Eliminarea calciului pe cale urinară se realizează similar cu eliminarea sodiului, în funcţie de concentraţia sa plasmatică şi de reabsorbţia tubulară predominant proximală. Când concentraţia ionilor de calciu e mică în sânge, reabsorbţia tubulară creşte până la 98%, iar pierderea pe cale urinară devine infimă. Fenomene inverse se produc în cazul hipercalcemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Menţinerea unei calcemii normale şi a unei proporţii echilibrate între diversele sale funcţii se realizează prin intervenţia unor factori fizico-chimici (fosfor, magneziu, acid citric, echilibru acido-bazic etc.), tisulari (intestin, rinichi, os), vitaminici şi hormonali (vitaminele D, parathormonul, calcitoninele, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, somatotropul, androgenii şi estrogenii). Alţi factori implicaţi în stimularea osteoclastică sunt: prostaglandinele E_1 şi E_2, factorul de activare a osteoclastului (OAF), factorul de creştere epidermică (EGF), monocitele.

1. Vitaminele D sunt un grup de compuşi care afectează transportul calciului în celulele gastro-intestinale, osoase, renale. Cele două vitamine naturale sunt **cholecalciferolul (D_3)** şi **ergocalciferolul (D_2)**. Cholecalciferolul este obţinut din rezervele endogene din derm de 7-dehidrocolesterol prin iradiere ultravioletă. Ergocalciferolul este produs prin iradierea ergosterolului, un sterol al plantelor. Cholecalciferolul ajuns la nivelul ficatului, este hidroxilat la carbonul 25 pentru a da 25-OH cholecalciferolul (25-OH-D_3), metabolit cu o activitate metabolică cu mult mai mare decât a precursorului său. 25-OH-D_3 este transportat la nivelul rinichiului, unde suferă, la rândul său, o nouă hidroxilare la carbonul 1, dând naştere la 1,25-dihidroxicholecalciferol [1,25-$(OH)_2$-D_3], forma biologic activă a vitaminei D_3. În organism, mai sunt sintetizate 24,25-$(OH)_2$-D_3 şi 25,26-$(OH)_2$-D_3. Mai mulţi analogi ai cholecalciferolului sunt biologic activi: dihidrotahysterolul, 25-hidroxiisotahysterolul, 1-α-OH-D_3 sintetic, isotahisterolul, configuraţia 5-6-trans a cholecalciferolului. Aceşti compuşi sunt de importanţă clinică, fiind mai ieftini decât 1,25-$(OH)_2$-D_3.

Acţiunea intracelulară a 1,25-$(OH)_2$-D_3 implică stimularea producerii unor proteine specifice. O asemenea clasă de proteine a fost descoperită iniţial în mucoasa duodenală. Compoziţia lor în aminoacizi şi proprietăţile de reglare calcică arată o relaţie foarte strânsă a acestora cu cea a familiei calmodulinelor. Calmodulinele mediază răspunsurile multor enzime şi proteine la schimbările de concentraţie a calciului plasmatic.

La polul apical al celulelor vilozităţilor intestinale, calcitriolul [1,25-$(OH)_2$-D_3] induce sinteza unei proteine calcipexice, a unei

Scanned with OKEN Scanner

ATP-aze şi a unei fosfataze alcaline, ce alcătuiesc un sistem, pentru absorbţia din conţinutul intestinal a Ca^{2+}, a altor molecule alcalino-teroase şi a fosfatului.

$1,25(OH)_2$-D_3 creşte absorbţia calciului şi fosforului în intestinul subţire, stimulează rezorbţia calciului din os, creşte resorbţia tubulară de sodiu, fosfat şi calciu. La cele 3 nivele tisulare menţionate există o strânsă interacţiune între $1,25(OH)_2D_3$ şi hormonul paratiroidian, ambii concurând la menţinerea homeostaziei calcice.

2. Hormonul paratiroidian (PTH) este un polipeptid de 84 aminoacizi şi o GM=9500. Activitatea bilogică este legată de fragmentul amino- terminal 1-34, a cărui sinteză a fost realizată. Sinteza PTH se face din molecule mai mari. Pro-PTH-ul, precursor al PTH (GM=11000 şi 84+6 aminoacizi), este sintetizat în microsomii glandelor paratiroide. Acesta este convertit rapid spre forma cu 84 aminoacizi cu ajutorul unei peptidaze. Pro-PTH-ul este biologic mai puţin activ decât PTH-ul nativ. S-a identificat recent şi un precursor al pro-PTH (pre-pro-PTH) cu o moleculă de 115 aminoacizi (84+6+25 aminoacizi) şi o GM=13000.

La unele specii (bovine, de exemplu) s-a constatat că paratiroida sintetizează, de asemenea, o moleculă foarte mare (GM=70000) al cărei ritm de secreţie fluctuează cu cel al PTH. Semnificaţia sa nu este cunoscută. PTH este secretat la nivelul celulelor principale paratiroidiene. Celulele clare şi cele oxifile par, de asemenea, capabile să secrete hormonul.

În sângele periferic hormonul este clivat în 2 fragmente: unul inactiv (GM=6000), corespunzând segmentului carboxil- terminal şi altul biologic activ (GM=3000-4000), amino- terminal. Valoarea sanguină a hormonului este 30-120 pg/ml, determinată prin metodă radioimunologică. Principalul factor reglator este reprezentat de calcemie. Hipocalcemia îi stimulează sinteza şi secreţia, hipercalcemia le inhibă.

Alţi factori reglatori sunt: magneziul (acţionează în acelaşi mod ca şi calciul), calcitonina şi catecholaminele (stimulează secreţia de PTH prin intermediul unei adenilat-ciclaze situate în membrana celulară), $1,25(OH)_2D_3$.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile PTH:

Osul şi rinichiul sunt principalele organe ţintă pentru PTH. Hormonul creşte resorbţia osoasă şi, prin aceasta, fluxul calciului şi fosforului în plasmă. Locul specific celular de acţiune la nivel osos nu este sigur precizat, dar experimentele cu celule osoase izolate sugerează că PTH acţionează preferenţial şi direct pe osteoblaste. Resorbţia osoasă osteoclastică ar fi un efect indirect.

La nivel renal PTH produce fosfaturie, bicarbonaturie, creştere a resorbţiei calcice şi creştere a activităţii 25(OH)D-1-hidroxilazei. Ariile PTH-sensibile sunt: porţiunea proximală şi partea iniţială a celei distale ale nefronului. O consecinţă, importantă clinic, a activării de către PTH a adenilat-ciclazei tubulare este fluxul AMPc din celulă direct în lumenul tubular (ca şi în vena renală). Acest "AMPc nefrogen" este excretat în urină şi reprezintă un index al activităţii biologice a PTH care este folosit în diagnosticul diferenţial al stărilor hipercalcemice şi hipocalcemice.

PTH produce, de asemenea, o creştere a absorbţiei intestinale a calciului, dar acesta este un efect indirect, mediat prin $1,25(OH)_2D_3$, a cărui formare la nivel renal este crescută de către PTH.

Există dovezi că PTH creşte AMPc în multe alte ţesuturi, incluzând ficatul, ţesutul adipos, fibroblaştii dermici, şi că produce vasodilataţie. Semnificaţia fiziologică şi clinică a acestor efecte nu este cunoscută.

Efectele PTH sunt mediate prin interacţiunea cu un receptor membranar, complexul adenilat-ciclază. Se cunoaşte că acest complex (receptor - adenilat-ciclază) constă din cel puţin trei proteine distincte:

a. receptorul hormonal îl leagă pe acesta în mod specific la suprafaţa externă a membranei celulare;

b. o unitate catalitică, expusă pe partea citoplasmatică a membranei, converteşte substratul ATP-Mg^{2+} în 3',5'-adenosin-mono-fosfat (AMPc);

c. o guanin-nucleotidă (unitatea G), prezentă pe partea citoplasmatică a membranei.

Hormonul legat de receptor produce o interacţiune specifică între acesta şi unitatea G. Unitatea G serveşte la cuplarea receptorilor hormonali şi unităţilor catalitice.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul hormonal specific este determinat de porţiunea receptor a complexului adenilat-ciclază.

3. Calcitoninele sunt un grup de peptide hipocalcemiante secretate de celule ale crestei neurale care migrează la om în tiroidă, unde se identifică ca celule parafoliculare "C". Calcitonina umană conţine 33 aminoacizi.

Activitatea biologică a calcitoninei umane este scăzută: - acţionează pe celulele osoase, intestinale şi renale;

- scade calciul total, pe cel legat de proteine şi cel ionizat prin inhibiţia resorbţiei osoase induse de PTH şi vitamina D;

- calcitoninele cresc eliminarea urinară a fosfatului, calciului, sodiului şi magneziului;

- inhibă conversia 25-OH-D_3 în 1,25-$(OH)_2D_3$;

- în prezenţa vitaminei D şi într-o doză zisă "critică" inhibă absorbţia intestinală a calciului şi fosfatului.

Nici rinichiul şi nici intestinul nu sunt totuşi indispensabili pentru exercitarea efectului hipocalcemic al calcitoninei. Secreţia de calcitonină este stimulată de creşterea calciului ionizat. Hipocalcemia îi deprimă secreţia. Glucagonul intestinal şi gastrina îi stimulează eliberarea.

Se pare că 1,25$(OH)_2D_3$ ar reprezenta reglatorul principal al absorbţiei calciului şi fosforului la nivel intestinal, PTH ar controla excreţia calciului la nivel renal, iar calcitonina modulează ritmul lizei osoase (Mac Intyre, 1978).

4. Efectul altor hormoni asupra metabolismului calcic:

- **Glucocorticoizii** inhibă anabolismul proteic şi formarea matricei scheletului. Antagonizează efectul vitaminei D pe absorbţia intestinală de calciu;

- **Hormonii tiroidieni** iodaţi influenţează matricea osoasă şi transferul calciului din ser în os. Scad absorbţia intestinală şi cresc eliminarea renală a calciului;

- **Somatotropul** produce hipercalciurie prin efect direct scheletal;

Scanned with OKEN Scanner

- **Androgenii** şi **estrogenii** determină bilanţ calcic pozitiv inhibând resorbţia scheletului. Ambii pot scade concentraţia serică a calciului şi fosfatului.

5. <u>Alţi factori implicaţi în stimularea osteoclastică</u> sunt PGE_1 şi PGE_2, factorul activării osteoclastului - **OAF**, factorul creşterii epidermale - **EGF**. Tumorile osoase (mielom, limfosarcom) se însoţesc de creşterea unuia din aceşti ultimi doi factori. Efectele OAF sunt inhibate în mod fiziologic de cortizol şi calcitonină. Sinteza OAF depinde de sinteza prostaglandinelor în monocite. Monocitele au un rol important în activitatea osteoclazică osoasă. PTH creşte numărul lor "in vitro", iar acţiunea conjugată a calcitoninei şi PTH-ului le-ar diminua.

6. <u>Substanţe care influenţează homeostazia calciului şi fosforului</u>:

- **Difosfonaţii** sunt derivaţi de acid pirofosforic. Întârzie formarea şi dizolvarea cristalelor de hidroxiapatit din os. În terapie se foloseşte <u>Etidronat-ul</u> (Acid etan-1-hidroxi-1,1-difosforic).
- **Mitramicina** este un antibiotic care, în doze mici (aproximativ 1/10 din doza citotoxică) are efecte favorabile în boala Paget şi în hipercalcemie. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut.
- **Diureticele thiazidice** reduc eliminarea calciului. În hipercalciuria idiopatică reduc hipercalciuria şi formarea calculilor. Reduc eliminarea renală de oxalat, o măresc pe cea de magneziu şi de zinc, factori ce contribuie la scăderea formării calculilor de oxalat de calciu.
- **Fluorul** poate creşte depunerea de calciu în os în osteoporoză, dacă aportul de calciu este suficient.

Hipocalcemia

Hipocalcemia se manifestă clinic prin tetanie, parestezii, laringospasm, crampe musculare şi convulsii, confuzii mintale,la care se adaugă modifcări ale EKG (prelungirea intervalului QT), hiperkaliemie, hipomagnezemie.

Scanned with OKEN Scanner

Cauzele majore ale hipocalcemiei la adult sunt: hipoparatiroidismul (traumatic, de iradiere, prin inhibiţie funcţională, congenital, autoimun, idiopatic), deficienţa în vitamina D, insuficienţa renală şi malabsorbţia.

Hipocalcemia neonatală este o dezordine comună care se rezolvă în mod obişnuit prin terapie adecvată, cunoscând rolul PTH, vitaminei D şi al calcitoninei în determinarea sindromului.

Hipomagnezemia induce o scădere a secreţiei PTH, cât şi o rezistenţă a ţesuturilor ţintă. Se ştie că Mg^{++} este atât un component al substratului ($Mg^{++}ATP$), cât şi un cofactor necesar pentru activitatea adenilat-ciclazică.

"Pseudohipoparatiroidia" (Albright, 1942) caracterizează bolnavii cu semne de hipoparatiroidie (hipocalcemie, hiperfosfatemie), în ciuda unei secreţii adecvate de PTH. În 1980 s-a demonstrat un deficit al activităţii unităţii G (50% din normal) în hematii, trombocite, fibroblaste şi uneori în celulele renale. S-ar părea, deci, că deficitul unităţii G (cu rol critic în cuplarea receptorului hormonal la gruparea adenilat-ciclază - unităţi catalitice) poate explica rezistenţa hormonală observată. Aceşti pacienţi manifestă rezistenţă la mai mulţi hormoni, cum ar fi: TSH, glucagon, gonadotropi.

Spasmofilia este etichetată ca un sindrom bipolar endocrino-psihologic. Ea este o afecţiune simptomatică a unui dezechilibru fosfocalcic şi magnezian sau, mai exact, a unui dezechilibru neuro-vegetativ. Uneori se asociază cu comiţialitatea şi frecvent cu hipoglicemia funcţională.

Hipocalcemia poate reprezenta o reacţie iatrogenă la glucocorticoizi, Furosemid, Edetat sau este consecinţa intoxicaţiei cu citraţi, oxalaţi sau fluoruri.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul hipocalcemiei

Constă în suplimentarea calciului, la care, în caz de hipoparatiroidism, se asociază vitamina D sau Dihidrotahisterol (cu grijă faţă de hipercalcemie).

Calciul se administrează pe cale orală (clorură, lactat, gluconat), în doza de 1g/zi, sau injectabil (i.v. sau i.m.).

* **Gluconatul de calciu** este de ales pentru tratamentul tetaniei hipocalcemice grave (injectare i.v. lenta, în 10-15 min., 10-20 ml din soluţia 10%, de preferat sub controlul EKG).

În condiţii cronice sau în continuarea injecţiilor, se administrează pe cale orală 1-3 g calciu/zi (11,19g Gluconat de calciu sunt echivalente cu aproximativ 1g de calciu).

În hipocalcemia cronică se recomandă suplimentarea vitaminei D (50 000 - 100 000 u/zi). Trebuie evitată creşterea excesivă a calciuriei (eliminare >4 mg/kgc/zi), din cauza riscului de nefro-sau urolitiază. Aportul alimentar de fosfaţi trebuie limitat.

Injectarea i.v. a Gluconatului şi a altor preparate de calciu necesită multă prudenţă, deoarece creşterea bruscă a calcemiei poate produce deprimarea inimii. Tratamentul digitalic reprezintă o contraindicaţie, din cauza riscului unor aritmii severe. Insuficienţa renală şi litiaza urinară impun prudenţă în administrarea calciului. Gluconatul de calciu nu trebuie injectat i.m. la copii deoarece poate da naştere la abcese.

* **Gluconolactatul de calciu** (1g calciu la 9g), per os, 3-15 g/zi, fracţionat.

* **Glucobionatul de calciu** (Calcium®-Sandoz, 1g/15,2g) şi Glucoheptonatul de calciu (1g/12,2g), injectabil sau oral.

* **Levulinatul de calciu** (1g/7,64g), i.m., i.v. sau oral, câte 3-5g de 2-3 ori/zi.

* **Clorura de calciu** (1g/5,47g), i.v., în soluţie 5-10%, 1-2ml/min. Injectarea rapidă determină hipotensiune şi chiar sincopă. Este iritantă. Oral are un gust neplăcut, e iritantă gastric şi se administrează câte 2g de 2-4 ori/zi, la mese. Are proprietăţi acidifiante şi de aceea este contraindicată în acidoza metabolică.

Scanned with OKEN Scanner

* **Lactatul de calciu** (13% calciu: 1g/7,69g). Se administrează oral, câte 4g de 2-3 ori/zi (la mese). Se recomandă asocierea cu lactoză (câte 8g odată).
* **Carbonatul de calciu** (40% calciu). Sunt utile dozele mici, de 1-2g oral de 2-3 ori/zi (la mese). Are proprietăţi antiacide gastrice, produce uneori flatulenţă, constipaţie.

În hipoparatiroidism se administrează vitamina D, 25000-100000 unităţi de 3 ori/săptămână, şi o dietă suplimentară de calciu.

În rahitism se administrează 400 unităţi de vitamina D/zi şi o dietă advecvată cu calciu şi fosfaţi.

În insuficienţa renală cronică are o utilizare clinică bună un analog al $1,25(OH)_2$-D_3 (dihidrotahisterolul). Suplimentarea calciului (prin dietă şi dializă) şi restricţia fosfaţilor sunt în acelaşi timp necesare.

În osteodistrofia intestinală, Calcifediolul ($25(OH)$-D_3) este medicamentul de ales, însoţit de suplimentarea adecvată a calciului.

În hipercalciuria idiopatică se administrează Hidroclorotiazide. Alţi autori propun Allopurinol, 300 mg/zi (reduce şi excreţia acidului uric ceea ce scade formarea cristalelor de uraţi).

În accesul tetanic, tratamentul reprezintă o urgenţă. Se calmează bolnavul, se îndepartează anturajul. Se injectează i.v. 10ml g Gluconat de calciu (sau alt preparat calcic), putându-se repeta la nevoie. Concomitent se dă Vitamina D, 600 000 UI la 2-3 zile. Se poate administra Sulfat de magneziu i.v. sau preparate de magneziu per os (Trimag$^{(+)}$ 6-8 comprimate/zi), dacă există o hipermagnemizemie asociată. Diazepamul per os (10mg) sau injectabil i.v. (10mg) calmează bolnavul.

În pseudohipoparatiroidie se propune administrarea de Acetazolamidă (creşte excreţia de fosfat, creşte calciul ionic seric şi reabsorbţia tubulară renală de calciu). Clorotiazida şi Bicarbonatul crescut de asemenea reabsorbţia renală de calciu la aceşti bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

În spasmofilie se îndepartează persoanele din anturajul bolnavului, se calmează bolnavul, se impiedică hiperventilaţia legată de anxietate, se administrează i.m. 10 mg Diazepam şi Calciu i.v.

În tratamentul de fond se administrează Vitamina D (1-2mg/zi) şi Calciu (500mg-1g/zi), 2 luni, apoi pauză 3-5 luni şi se repetă. S-a propus asocierea magneziului. S-a propus şi adminstrarea de fosfor (1-2g/zi) pentru a creşte calciul intracelular.
E necesară o psihoterapie susţinută şi eventual cure discontinue de tranchilizante.

Preparatele de calciu sunt indicate şi în tratamentul osteoporozei. Osteoporoza este comună şi uneori severă, la menopauză, dar poate fi întâlnită şi în alte condiţii: abuz de glucocorticoizi, manifestare a tireotoxicozei, urmare a sindromului de malabsorbţie, abuzul de alcool sau idiopatică.

Pentru că menopauza survine la 45-50 ani şi speranţa de viaţă a femeii a ajuns la 80 ani (73 ani în România), osteoporoza la menopauză este o problemă acută. După menopauză se produce o accelerare a pierderii osoase, al cărei mecanism endocrin este complex: carenţa estrogenică, scăderea valorilor circulante ale calcitoninei, reducerea sintezei de $1,25(OH)_2$-D_3 datorită şi scăderii acţiunii stimulante a estrogenilor asupra sintezei renale a acestui produs.

Tratamentul este preventiv şi curativ, vizând 2 aspecte: prevenirea pierderii treptate osoase şi restaurarea masei scheletice pierdute.

Prevenirea se începe chiar în momentul sau înaintea instalării menopauzei. Elemenele majore ale terapiei preventive sunt: estroprogestativele, calciul, vitamina D şi exerciţiul fizic.

Tratamentul curativ presupune:
- estrogeni (17-ß-estradiolul), pe cale orală sau i.m.: Estradiol® sau Estrolent®, 4 mg/zi);
- calciu (1500 mg/zi);
- vitamina D;
- creşterea masei osoase: Calcitonina (100 UI/zi), Fluorura de sodiu (500 mg/zi), agenţii anabolici - Norbetalonul(Durabolin(+), 1 fiolă/săptămână, sau Decanofortul(+) (1 fiolă la 2-3 săptămâni).

Scanned with OKEN Scanner

În boala Paget (probabil consecinţă a unei boli virale cronice), ce se caracterizează prin focare scheletice cu turnover crescut, tratamentul se face cu Calcitonină, Etidronat, iar în cazurile refractare la aceste terapii se administrează Mitramicina.

Hipercalcemia

Poate avea drept cauze: hiperparatiroidismul, bolile neoplazice (tumori care mobilizează calciul din oase, tumori care secretă paratirina), administrarea abuzivă de Vitamina D, Dihidrotahisterol, Vitamina A, preparate de calciu sau diuretice tiazidice, hipertiroidismul, boala Addison.

Simptomele constau în oboseală, iritabilitate, stare depresivă, anorexie, greaţă, vomă, dureri abdominale, constipaţie, hipotensiune arterială, tahicardie, tulburări de ritm, micşorarea intervalului QT pe EKG. În stare avansată apare stare confuzivă, comă, iar în condiţii cronice: nefrocalcinoza, insuficienţa renală, nefrolitiaza, ulcere gastro-intestinale recidivante, colelitiaze.

Tratamentul

În cazul adenomului paratiroidian se impune (când hipercalcemia este majoră: 14 mg%), de urgenţă, un tratament medical care va precede intervenţia chirurgicală:

- rehidratarea bolnavului cu ser fiziologic;
- apoi: Furosemid i.v., 100 mg/ora, care va declanşa o diureză forţată cu fuga Na^+, K^+, Ca^{2+} şi a apei; se vor compensa din oră în oră pierderile hidroelectrolitice.

Urmează chirurgia adenomului: se îndepărtează glanda. După intervenţie se pune problema reechilibrării unei hipoparatiroidii.

În hipercalcemia cronică se recomandă dieta săracă în calciu (400 mg/zi) şi bogată în acid oxalic (împiedică absorbţia calciului), ca şi ingestia de lichide. Suplimentarea fosfatului poate fi utilă, eventual se administrează o răşină schimbatoare de cationi - de tip celuloză-fosfat de sodiu - care fixează calciul.

Glucocorticizii pot scade calcemia prin inhibarea absorbţiei calciului şi prin micşorarea procesului de osteoliză.

Scanned with OKEN Scanner

În hipercalcemia fără insuficienţă renală se fac perfuzii i.v. cu soluţie izotonă de NaCl (4-6 l/zi) sau Sulfat de sodiu (3 l/zi), pentru a creşte eliminarea urinară de calciu.

Furosemidul în doze mari (250 mg/zi), creşte eliminarea calciului.

Perfuzia i.v. de fosfat (în glucoză 5%) poate scade repede calcemia. Se impune prudenţă deoarece: se pot produce calcificări tisulare grave, necroza renală corticală, chiar şoc mortal. Dacă nivelul calcemiei e foarte crescut, se face hemodializa.

HORMONII PANCREATICI SI ANTIDIABETICELE ORALE

Insulina

În 1899, von Mering şi Minkowski observă, la câinii pancreatectomizaţi, apariţia unor tulburări asemănătoare diabetului zaharat. În 1921, profesorul Paulescu, de la Facultatea de Medicină din Bucureşti, publică rezultatele experimentale obţinute cu un extract hipoglicemiant de pancreas. Curând după aceea, Banting şi Best publică rezultate obţinute cu extracte insulare la câini (1921) şi la om (1922). Sinteza insulinei (Ins.) umane s-a făcut în 1974.

Insulina este un hormon polipeptidic alcătuit din două lanţuri (A, cu 21 aminoacizi, şi B, cu 30 aminoacizi) legate prin două punţi disulfidice. Greutatea moleculară=5734 daltoni. Lanţurile izolate sunt lipsite de acţiune. Aparatul Golgi al celulelor B produce proinsulina, un polipeptid monocatenar cu 86 aminoacizi, care se depozitează în granulele celulei. Aici capetele lanţului se leagă prin punţi S-S, formând Insulina, iar mijlocul lanţului pierde câte doi aminoacizi la fiecare capăt, restul de 31 aminoacizi formând peptidul C (Connecting peptide). Peptidul C este secretat odată cu Insulina, dar nu i se cunoaşte nici o acţiune.

Sinteza şi secreţia de Insulină

Principalul factor care controlează sinteza şi secreţia Insulinei este concentraţia sangvină a glucozei. Celulele ß răspund atât la

Scanned with OKEN Scanner

concentraţia actuală a glucozei, cât şi la modificările nivelelor de glucoză în sânge. Astfel, se poate vorbi despre o eliberare bazală a Insulinei şi despre un răspuns la creşterea sangvină a glucozei. Atât în experimentele "in vitro", cât şi cele efectuate "in vivo", s-a demonstrat că acest răspuns are două faze: o fază iniţială rapidă, care reflectă eliberarea din depozitele hormonale şi o fază secundară, lentă, care, reflectă atât eliberarea hormonului depozitat, cât şi noi sinteze. Răspunsul este adesea anormal în diabet.

Un produs rezultat din metabolismul glucozei poate constitui semnalul pentru sinteza sau/şi secreţia Insulinei, deşi, în acest caz se pare că participă, de asemenea, un puternic glucoreceptor din membrana celulară. O posibilitate este aceea a stimulării unui glucoreceptor, care iniţiază secreţia, iar un produs metabolic al glucozei din interiorul celulei este responsabil cu potenţarea efectului altor substanţe care determină secreţia hormonului.

Cuplarea stimul-secreţie în celulele ß implică o creştere a calciului citosolic şi, de asemenea, turnover-ul crescut al fosfatidilinozitol-ului cu generarea diacilglicerolului şi activarea unei proteinkinaze C. Astfel, este evident că, calciul este implicat întâi în prima fază a răspunsului la glucoză şi că faza secundară, susţinerea răspunsului, necesită activitatea proteinkinazei C. În legătură cu stimularea cu glucoză, se constată o depolarizare iniţială care conduce la intrarea calciului prin canalele voltaj-dependente. AMPc, deşi nu joacă rolul mesagerului secund principal, are un efect potenţator, posibil în virtutea capacităţii sale de a promova eliberarea calciului din depozitele interne.

Secreţia are loc prin exocitoză, un proces care depinde de microtubuli şi microfilamente. Granulele sunt înconjurate de o membrană.

Alţi factori, în afară de glucoză, care stimulează eliberarea Insulinei sunt: glucagonul, aminoacizii (în special, arginina şi leucina), acizii graşi, diferiţi hormoni din tractul gastro-intestinal, unele medicamente (exemplu: sulfonylureea). Eliberarea Insulinei este inhibată de somatostatin.

Acţiunea hormonilor tractului gastro-intestinal (GIT) - gastrina, secretina, colecistokinina, polipeptidul gastric inhibitor (GIP) şi enteroglucagonul- care sunt eliberaţi după absorbţia mâncării, poate explica observaţia că glucoza administrată pe cale orală, de-

Scanned with OKEN Scanner

termină o creştere a eliberării Insulinei mai mare decât glucoza administrată pe cale intravenoasă, deşi s-a demonstrat că numai GIP are un efect semnificativ în concentraţiile fiziologice. Hormonii GIT (în special, GIP) pot constitui, după ingestia hranei, un semnal anticipativ din GIT pentru insulele pancreatice. Se consideră că relaţiile între funcţiile digestive şi hormonale ale GIT şi funcţiile exocrine şi endocrine ale pancreasului sunt complexe, nu numai în ceea ce priveşte digestia şi absorbţia hranei, dar şi în ceea ce priveşte reglarea utilizării ei de către organism.

Dintre secretagogenele citate mai sus, numai glucoza determină ambele faze ale eliberării Insulinei; toate celelalte stimulează numai prima fază.

SNV are un efect semnificativ modulator asupra secreţiei Insulinei. Insulele Langerhans au atât inervaţie parasimpatică, cât şi inervaţie simpatică. Prezenţa joncţiunilor "gap"(cu interspaţii) şi cuplarea electrică între celulele insulare, semnifică faptul că semnalul nervos poate fi amplificat, iar celulele insulare sunt electric active în timpul secreţiei Insulinei. Acetilcholina este un stimulent glucozo-dependent al eliberării Insulinei printr-o acţiune pe receptorii muscarinici. Agoniştii ß, de asemenea, stimulează secreţia Insulinei, în timp ce agoniştii α o inhibă. Efectul adrenalinei pe celulele ßpancreatice este predominant pe α receptori; astfel, când ea este eliberată în circulaţie, în timpul stress-ului, această acţiune, împreună cu efectul său glicogenolitic general, ar creşte nivelul sangvin al glucozei.

Integrarea controlului parasimpatic şi simpatic asupra insulelor pancreatice are loc în hipotalamus. Stimularea ariilor ventrolaterale determină o creştere a secreţiei Insulinei, iar stimularea ariei ventromediane, o scade. Aproximativ 1/5 din depozitele de Insulină ale pancreasului uman adult este secretat zilnic (deci, circa 5 mg), ceea ce înseamnă o concentraţie plasmatică, după "postul" nocturn, de 0,6 ng/ml. Concentraţia în vena portală este în mod obişnuit de 3 ori mai mare decât în restul circulaţiei, reflectând scoaterea unei cantităţi mari (aproximativ 50%) a Insulinei prin ficat, dar această diferenţă poate creşte la o proporţie 10/1, după ce insulele pancreatice au fost stimulate de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Insulina circulantă este măsurată prin tehnici radioimunologice. La pacienţii diabetici trataţi cu Insulină, la care anticorpii circulanţi faţă de hormonul exogen ar putea interfera cu aceste măsurători, determinarea concentraţiei peptidului C poate da o valoare estimativă a secreţiei Insulinei la pacientul respectiv.

Medicamente ca: Diazoxidul, Fenitoinul, Vinblastina şi Colchicina inhibă eliberarea Insulinei.

Farmacocinetica

Timpul de înjumătăţire a Insulinei circulante este de 3-5 min. Insulina endogenă este inactivată de ficat (60%) şi rinichi (35-40%). Pentru Insulina exogenă, raportul este invers. Nivelele sangvine la om sunt de 5-15 U/ml. (200-600 pg) şi cresc la 60-90 U., în timpul meselor.

Necesarul zilnic pentru echilibrarea unui om pancreatectomizat este de 30 U.I. Dacă s-ar putea reproduce şi modalitatea fiziologică de circulaţie în organism a Insulinei, se apreciază că necesarul ar scădea la 10-15 U.I.

Unitatea de Insulină a fost iniţial definită biologic, în prezent este definită ponderal. Standardul internaţional de Insulină are 25 U/mg.

Farmacodinamie.

Insulina este principalul factor care controlează depozitul şi metabolismul "carburanţilor" metabolici ingeraţi. Ea determină o scădere a glucozei sanguine şi aceasta reflectă funcţia ei general fiziologică de facilitare a captării, utilizării şi depozitării glucozei, aminoacizilor şi grăsimilor după un prânz. O scădere a Insulinei plasmatice conduce la o scădere a captării acestor substanţe în celulă şi la o mobilizare a surselor endogene de carburant.

Insulina afectează toate cele trei surse principale ale metabolismului energetic - carbohidraţi, grăsimi şi proteine -şi acţiunile ei implică trei ţesuturi principale: ficat, muşchi şi ţesut adipos, astfel:

1. Asupra metabolismului carbohidraţilor:

- la nivelul celulelor hepatice: scade gluconeogeneza, scade glicogenoliza, creşte glicoliza, creşte glicogeneza;
- la nivelul ţesutului adipos: creşte captarea glucozei, creşte sinteza glicerolului;
- la nivelul ţesutului muscular: creşte captarea glucozei, creşte glicoliza, creşte glicogeneza.

Scanned with OKEN Scanner

2. Asupra metabolismului lipidic:
- la nivelul celulelor hepatice: creşte lipogeneza;
- la nivelul ţesutului adipos: creşte sinteza trigliceridelor, creşte sinteza acizilor graşi;
- la nivel muscular nu acţionează.

3. Asupra metabolismului protidic:
- la nivelul celulelor hepatice: scade scindarea proteinelor;
- la nivelul ţesutului adipos nu acţionează;
- la nivelul ţesutului muscular: creşte captarea aminoacizilor, creşte sintezele proteice.

Alte efecte metabolice ale Insulinei sunt:

a. creşterea transportului în celule al K^+, Ca^{2+}, nucleosidelor şi ionului anorganic de fosfat;

b. creşterea sintezei acizilor nucleici.

Mecanism de acţiune

Insulina se leagă la un receptor specific de pe suprafaţa celulelor sale ţintă. Acest receptor este un complex glicoproteinic (350000 MW) alcătuit din două subunităţi α şi două subunităţi ß legate prin punţi disulfidice.

Receptorii insulinici sunt sintetizaţi în mod continuu, subunitaţile derivând din mai mulţi precursori moleculari. Subunităţile α sunt asociate cu suprafaţa externă a membranei şi prezintă o importanţă deosebită în legarea Insulinei. Subunităţile ß sunt proteine transmembranare şi, atunci când Insulina se leagă la receptor, aceste subunităţi ß manifestă activitate kinazică, acţionând asupra lor însele (autofosforilare) şi, de asemenea, posibil pe alte proteine ţintă, fosforilând tirozina şi, probabil, serina. Fosforilarea determinată nu influenţează legarea Insulinei şi este evident că, kinaza rămâne activă, atât timp cât subunitatea ß este fosforilată, indiferent dacă Insulina este legată sau nu.

Legarea Insulinei la receptorul său nu este o simplă interacţiune reversibilă, cu un singur echilibru constant, ci este o cooperativitate negativă. Prin aceasta, se înţelege că legarea iniţială a Insulinei la câteva situsuri, scade afinitatea situsurilor neocupate. Subunităţile α purificate au o afinitate mai mică pentru Insulină,

Scanned with OKEN Scanner

decât receptorii "in situ" şi nu demonstrează o cooperativitate negativă, funcţie care pare să aparţină numai complexului format din subunităţile α şi ß. În particular, în celulele adipoase sunt două clase de receptori: cu înaltă afinitate - clasă cu capacitate joasă; clasa cu afinitate scăzută - clasă cu înaltă capacitate.

În interacţiunea cu insulina, agregatele de receptori grupate şi complexele insulină-receptor sunt în continuare internalizate în vezicule prin mecanisme dependente de energie. Acest proces pare să fie important pentru creşterea transportului de glucoză prin Insulină, ca şi pentru alte acţiuni ale Insulinei. (În mod similar, înmănuncherea şi internalizarea pot fi declanşate de anticorpi împotriva receptorului insulinic şi aceşti anticorpi pot mima, în mod virtual, toate activităţile biologice ale Insulinei). Insulina internalizată este degradată dar receptorul este reciclat posterior pe membrana plasmatică.

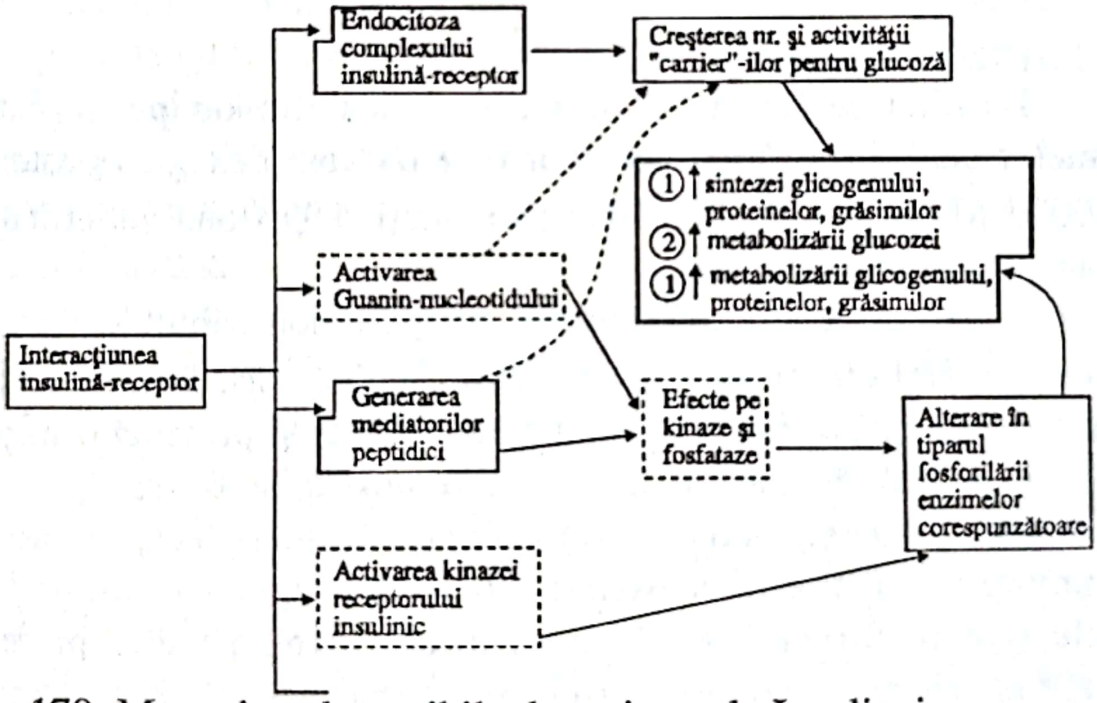


Fig. 179. Mecanismele posibile de acţiune ale Insulinei

La concentraţii ale Insulinei care produc efecte maxime, numai o proporţie mică (mai puţin de 10%) a receptorilor sunt ocupaţi. S-a sugerat că afinitatea receptorilor poate fi subiect de control şi că aceasta ar da posibilitatea celulelor să-şi regleze sensibilitatea lor la Insulină. O proteină cu greutatea moleculară mare, care afectează afinitatea legării Insulinei a fost găsită asociată cu receptorul, astfel

Scanned with OKEN Scanner

încât pare posibil ca celulele să-şi poată regla afinitatea receptorilor şi, astfel, legarea Insulinei.

În unele situaţii, este afectat mai mult numărul decât afinitatea receptorilor. Când există o concentraţie crescută a Insulinei circulante, cum se întâmplă în obezitate sau în dietele bogate în carbohidraţi, se constată o "joasă reglare" a receptorilor (adică reducerea numărului lor). Când există o concentraţie scăzută a Insulinei plasmatice (de exemplu, în înfometare), se petrece fenomenul invers. Procesele internalizării şi reciclării receptorilor, citate mai sus, sunt în mod clar de cea mai mare importanţă în determinarea numărului receptorilor exprimaţi la suprafaţă, în aceste condiţii.

Mecanismele transducţiei în răspunsul la Insulină (adică, evenimentele care leagă interacţiunea receptor-insulină de răspunsul biologic), sunt încă un subiect în dezbatere, dar se poate afirma că sunt implicate multiple căi de acţiune.

O problemă importantă este aceea care se preocupă de mecanismul prin care este produsă creşterea rapidă a transportului glucozei. Se pare că la baza acestui mecanism este o creştere a numărului carrier-ilor membranari prin recrutare din situsurile intracelulare, ca şi activarea specifică a acestor carrieri.

Altă problemă importantă se preocupă de mecanismul prin care sunt reglate căile metabolice. Se pare că această reglare este mediată prin alterarea stării de fosforilare a enzimelor cheie, şi, astfel, activarea kinazelor oportune, a fosfaţilor şi a fosfodiesterazelor, fiind unele dintre principalele evenimente trnsductive. Totuşi, mecanismele implicate în recrutarea şi activarea transportorilor şi în controlul şi activarea kinazelor şi fosfatazelor nu sunt cunoscute cu claritate.

O ipoteză este aceea că interacţiunea insulină-receptor activează o protează care generează unul sau mai mulţi mediatori peptidici şi că aceşti mediatori sunt responsabili pentru multe din acţiunile Insulinei. S-a demonstrat existenţa acestor mediatori şi faptul că ei stimulează nu numai diferite fosfataze şi kinaze pentru a determina efectele Insulinei asupra metabolismului, dar, de asemenea, transportul calciului în mitocondrii şi membranele celulare şi sintezele ARNm. S-a postulat că aceşti mediatori pot fi, de asemenea, responsabili pentru acţiunea Insulinei asupra transportorilor glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

Altă ipoteză este aceea că endocitoza complexelor insulină-receptor, cu reciclarea consecutivă a receptorilor declanşează, transferul carrier-ilor inactivi ai glucozei, din polul intern al veziculelor pe membrană plasmatică.

O ipoteză diferită studiază rolul unei posibile proteine reglatorii, guanin-nucleotidul. Este evident în acest caz faptul că interacţiunea insulină-receptor afectează kinazele legate de membrană (AMPc-dependente şi AMPc-independente), printr-o proteină reglatorie. În continuare, se sugerează că această proteină poate fi responsabilă de activarea carrier-ilor glucozei.

O creştere a $Ca2^{+}$ citosolic pare să fie implicată în creşterea transportului glucozei, dar nici într-o altă acţiune a Insulinei.

Indicaţii:

Insulina este indicată într-o serie de boli metabolice, cuprinse sub numele de diabet zaharat, caracterizate, între altele, prin hiperglicemie şi o curbă anormală a glicemiei la testul de încărcare cu glucoză, dar şi prin modificări patologice ale metabolismelor lipidice şi protidice. Dacă celulele beta sunt distruse (de exemplu, diabetul juvenil), supravieţuirea bolnavului este condiţionată de administrarea Insulinei şi diabetul se numeşte insulino-dependent. Dacă celulele beta îşi mai păstrează în parte capacitatea de a secreta Insulină, aşa cum se întâmplă în diabetul apărut la vârsta adultă şi în care bolnavul păstrează o bună stare de nutriţie, tratamentul se poate face cu antidiabetice orale. În toate cazurile de diabet, respectarea regimului alimentar este esenţială pentru reuşita echilibrării metabolice şi întârzierea apariţiei complicaţiilor vasculare.

În toate formele de diabet, în stress (infecţie, intervenţie chirurgicală, intoxicaţie, sarcină, infarct, etc.), bolnavii trataţi pe alte căi vor primi şi Insulină, iar cei insulino-dependenţi vor primi doze suplimentare.

Insulina este indicată şi în toate cazurile de precomă şi comă diabetică, precum şi la pancreatectomizaţi.

Preparatele de Insulină

Necesarul, ritmul administrării şi preparatul se stabilesc individual. În diabetele severe, cele mai bune rezultate se obţin administrând Insulina la toate mesele principale. Se folesesc soluţii de

Scanned with OKEN Scanner

Insulină, care au acţiune rapidă (1/2-1 oră de la injecţia s.c.) şi scurtă (6-8 ore). O terapie mai comodă este administrarea unor suspensii de Insulină cu acţiune de durată mijlocie sau lungă, dar ele asigură o insulinemie prea ridicată între mese şi una prea redusă în timpul mesei şi imediat postprandial. Consecinţa este apariţia mai frecventă a complicaţiilor diabetului. Doze mici de Insulină cu acţiune lungă pot fi date pentru asigurarea insulinemiei de fond, cu administrări de Insulină cu acţiune mai scurtă la una sau mai multe dintre mesele principale. Cu toate că există mici deosebiri de structură între Insulina umană şi cea de porc (un aminoacid) sau de vită (3 aminoacizi), Insulina acestor animale este eficientă şi, în general, puţin antigenică. Impurităţile sunt însă antigenice şi la unii bolnavi apar anticorpi care anulează efectul Insulinei, aceasta fiind una din formele de rezistenţă la Insulină. Pentru aceşti bolnavi, s-au introdus în terapie Insulină purificată prin cromatografie în gel sau prin cromatografie pe site moleculare şi schimbători de ioni (Insuline MC). Soluţiile preparate din Insulină amorfă sau Insulină cristalină (Cristalin Zn Insulină) sunt singurele care pot fi administrate i.v. în urgenţe, ca precoma şi coma insulinică sau diabetici în stress. Actrapid-MC® este preparatul similar de puritate avansată.

A. Principalele tipuri şi durata de acţiune a preparatelor de Insulină:

1. <u>cu acţiune scurtă şi rapidă</u>:

a. **Insulină USP injectabilă** (regular crystalline zinc): are o durată de acţiune de 5-7 ore, cu un maxim al acţiunii la 1/2-3 ore; specii-sursă: om; bou; porc sau amestec din ultimele două (porc şi bou);

b. **suspensie de zinc-insulină USP** (prompt, semilentă): are o durată de acţiune de 12-16 ore, cu un maxim de acţiune la 1-4 ore; specii-sursă: bou, porc sau amestec din ambele.

2. <u>cu acţiune intermediară</u>:

a. **suspensie isophan-insulină USP** (NPH insulină): are o durata de actiune de 18-24 ore, cu un maxim la 8-12 ore; specii-sursă: om, vită, porc, amestec din ultimele două.

Scanned with OKEN Scanner

b. **suspensie zinc-insulină USP** (lentă): are o durata de acțiune de 18-24 ore, cu un maxim de acțiune la 8-12 ore; specii-sursă: om, vită, porc sau amestec din ultimele două.

3. cu acțiune lungă:

a. **zinc-insulină complexată cu Protamină**, suspensie USP (PZI): are o durată de acțiune de 24-36 ore, cu un maxim de acțiune la 8-16 ore; specii-sursă: bou, porc sau amestec din ambele;

b. **insulină-zinc USP** (ultralentă, suspensie, microcristale): are o durată de acțiune de 24-36 ore, cu un maxim de acțiune la 8-16 ore; specii-sursă: bou, porc sau amestec din ambele.

B. Specii de Insulină:

1. Insulina de bou (vită) - diferă prin 3 aminoacizi de cea umană.
2. Insulina de porc - diferă cu un singur aminoacid de cea umană.

Insulina de bou este puțin mai antigenică decât cea de porc. Cele mai obișnuite preparate sunt cele care conțin un amestec de 70 % insulină de bou și 30 % insulină de porc. Se folosește Insulină de la o singură specie la pacienții cu alergie sau rezistența la insulină de porc sau de bou.

3. În prezent, se produce în masă Insulină umană prin:

a. tehnici de recombinare a ADN-ului;

b. Insulină umană de biosinteză, prin inserția nucleotidelor sintetice, care sunt transcrise separat în lanțuri A și lanțuri B de Insulină umană, în *Escherichia coli* și prin combinarea lanțurilor purificate pentru a forma molecula de Insulină umană.

4. A fost produsă de asemenea o insulină semisintetică umană în care alanina carboxi-terminală a lanțului B a fost înlocuită cu treonina.

5. Proinsulina umană este o nouă posibilitate terapeutică, obținută prin sinteze recombinante ale ADN-ului și prezintă 8-12% din activitatea biologică a Insulinei umane. Este considerată o alternativă pentru insulina cu perioadă lungă de acțiune. Prezintă avantajul că poate prelungi perioada de acțiune a Insulinei, fără folosirea protaminei sau a concentrațiilor mari de acetat de zinc pentru a precipita Insulina.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse sunt:

a. hipoglicemia - apare la nerespectarea orarului meselor, doze prea mari de Insulină, efort fizic neobişnuit. Dacă se instalează rapid, semnele vegetative avertizează bolnavul (tahicardie, palpitaţii, transpiraţii, tremurături). Dacă se instalează lent (după Insulină cu acţiune lungă), apar direct confuzia mintală, comportamentul anormal, coma. Se administrează urgent soluţii dulci la cei ce pot înghiţi, glucoză (10-25 g) i.v., sau 1 mg glucagon i.m.

b. alergiile la Insulină (reacţii de tip I, imediat, cu eliberare de histamină din mastocitele sensibilizate de anticorpi anti-insulinici de tip Ig E, în cazuri severe apar reacţii anafilactice).

c. rezistenţa imună la Insulină. Toţi pacienţii trataţi cu Insulină dezvoltă un titru scăzut de Ig G circulante (anticorpi anti-insulinici tip Ig G), care neutralizează acţiunea Insulinei într-o mică măsură. La unii pacienţi diabetici, în special aceia cu un anumit grad de insensibilitate tisulară la Insulină (de exemplu, diabeticii obezi) şi cu antecedente de întrerupere a terapiei cu preparate de insulină de bou, se dezvoltă titruri crescute de anticorpi anti-insulină tip Ig G. Acest lucru se petrece după doze extreme, de 200 U/zi. Aceste situaţii se pot rezolva spontan după câteva luni. Alteori, este necesară scăderea "dramatică" a dozelor de Insulină. Alte forme de terapie includ insulina de bou sulfatată şi imunosupresia cu corticosteroizi. La unii adulţi, se practică terapia discontinuă cu Insulină, alternând cu dieta şi cu antidiabetice orale de tipul sulfonilureei. Acest lucru este posibil numai dacă anticorpii circulanţi nu neutralizează efectiv Insulina proprie a pacientului.

Reacţiile b. şi c. constituie imunopatologia terapiei cu insulină.

d. lipodistrofia la locul de injectare: la locul de injectare poate apărea atrofia ţesutului gras subcutanat. Preparatele pure de Insulină cu pH neutru şi cu o concentraţie crescută, au diminuat aceste efecte secundare.

Glucagonul

Este un polipeptid cu 29 aminoacizi. Greutatea moleculară este de 3485. Se cuplează cu receptori de pe suprafaţa hepatocitelor, stimulând producţia de AMPc şi provoacă depolimerizarea glicogenului, creşterea neoglucogenezei şi a cetogenezei. Nivelele san-

Scanned with OKEN Scanner

guine pot fi crescute atât în diabetul cu hipoinsulinemie, cât şi în cel cu hiperinsulinemie. Cel mai des, diabetul prezintă o hipoinsulinemie asociată cu hiperglucagonemie.

Indicaţiile glucagonului sunt în: tratamentul de urgenţă al hipoglicemiilor, pentru relaxarea intestinului în diagnosticul radiologic al acestui organ, în probe de diagnostic endocrinologic.

Antidiabeticele orale

I. Sulfonilureele

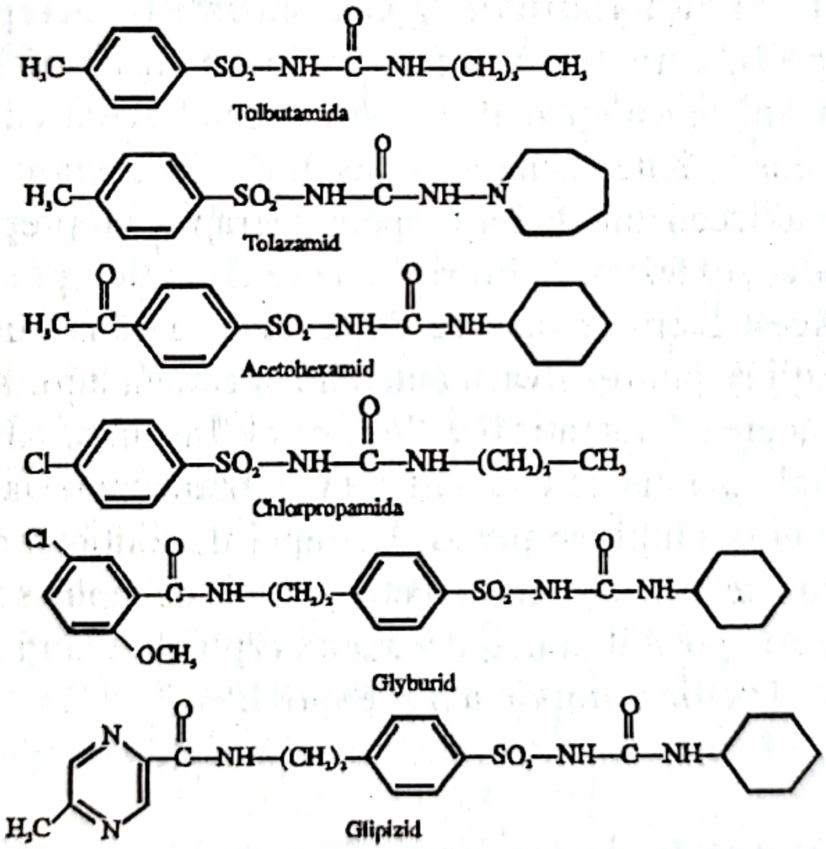


Fig. 180. Sulfoniluree

Au început să fie folosite în tratamentul diabetului insulinoindependent din 1955. Compuşii sunt aril-sulfoniluree cu substituiri pe grupelè benzen şi uree.

Se folosesc şase derivaţi de sulfoniluree:

1. Derivaţi de generaţia I:

* Tolbutamida (Orinase®)
* Chlorpropamida (Diabinese®)

* Tolazamid-ul (Tolinase®)
* Acetohexamid-ul (Dymelor®)

2. Derivaţi de generaţia a II-a:

* Glyburid-ul (Glibenclamide®, Dia Beta®, Micronase®)
* Glipizid-ul (Glucotrol®)

Au fost propuse iniţial cel puţin trei mecanisme de acţiune ale acestor medicamente:

1. eliberarea Insulinei din celulele Beta;
2. scăderea nivelelor Glucagonului seric;
3. un efect extra-pancreatic de creştere a numărului receptorilor pentru Insulină.

Scăderea nivelelor glucagonului seric poate implica o inhibare directă a secreţiei celulelor A pancreatice sau o inhibare indirectă datorată creşterii eliberării atât a Insulinei, cât şi a somatostatinului, cu inhibarea secreţiei celulelor A.

Yehezkel Ben-Ari şi colab., în 1991, descriu existenţa canalelor de K^+-dependente de ATP (K^+-ATP) la nivelul SNC, muşchilor netezi, celulele ß pancreatice (iniţial, aceste canale au fost studiate la nivelul muşchiului cardiac). La nivelul celulelor ßpancreatice, ele controlează eliberarea de Insulină. O creştere a glucozei antrenează închiderea acestor canale (prin intermediul creşterii ATP-ului intracelular), inducând o depolarizare, urmată de activarea canalelor de calciu voltaj-dependente şi de o eliberare de Insulină.

Hipoglicemia provoacă un efect invers. Mai mulţi agenţi farmacologici sau hormoni pot controla eliberarea de Insulină, acţionând selectiv asupra acestor canale. Astfel, sulfonilureele eliberează Insulina blocând aceste canale.

Activatori ai acestor canale, cum este Diazoxidul provoacă o hiperglicemie prin hipoinsulinemie.

Receptorii canalelor K^+-ATP modulează eliberarea de transmiţători în situaţiile de stress metabolic, în special la nivelul hipocampului, unde există o densitate relativ importantă de receptori la sulfoniluree.

Sulfonilureele sunt indicate numai la diabetici care păstrează capacitatea de secreţie a Insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

S-a propus utilizarea unui tratament combinat (Insulină + sulfoniluree) pentru a scădea doza totală de Insulină necesară pentru a controla hiperglicemia. Datele clinice nu justifică, totuşi, acest tratament combinat.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Tolbutamida** (Tolbutamide®, Orinase®) are o durată de acţiune de 6-10 ore; se prezintă sub formă de tablete de 250, 500 mg, pentru administrare pe cale orală; dozele recomandate sunt de 0,5-2 g/zi, divizate în d.p.; determină rar efecte adverse: rush cutanat.

Nu se asociază cu Dicumarol, Fenilbutazonă şi unele sulfonamide, care sunt competitive pentru enzimele oxidative hepatice cu Tolbutamida şi determină creşterea nivelelor de Tolbutamidă activă, nemetabolizată în circulaţie, cu prelungirea perioadei de hipoglicemie.

* **Chlorpropamida** (Chlorpropamide®, Diabinese®) are o durata de actiune mai mare de 60 ore şi un timp de înjumătăţire plasmatic de 32 ore; se prezintă sub formă de tablete de 100 şi 250 mg, pentru administrare pe cale orală; se administrează 0,1-0,5 g/zi, în doză unică, dimineaţa.

Efectele adverse sunt:

- hiponatriemia diluţională (prin stimularea secreţiei vasopresinei şi o potenţare a acţiunii acesteia la nivelultubului renal);
- efect antidiuretic (trei alte sulfoniluree - Acetohexamidul, Tolazamidul şi Glyburidul - au efecte diuretice);
- leucopenie tranzitorie, trombocitopenie (1% cazuri).

* **Tolazamida** (Tolazamide®, Tolinase®) are o durata de acţiune de 10-14 ore; se prezintă sub formă de tablete de 100, 250, 500 mg, pentru administrare pe cale orală; se administrează în doze de 0,1-1 g (doză unică sau divizată).

* **Acetohexamida** (Acetohexamide®, Dymelor®) are o durată de acţiune de 10-16 ore; se prezintă sub formă de tablete de 250 sau 500 mg, pentru administrare pe cale orală; dozele indicate sunt de 0,25-1,5 g/zi (doză unică sau în două d.p.). Metabolizarea hepatică este rapidă.

* **Glyburidul** (Diaßeta®, Micronase®) are o durată de acţiune de 10-24 ore: se prezintă sub formă de tablete de 1,25; 2,5; 5 mg; se

Scanned with OKEN Scanner

administrează în doze de 0,0025-0,02 g/zi. Produce creşterea clearance-ului apei libere. Nu se consumă alcool în timpul administrării (produce roşeaţa).

Este contraindicat la persoane cu leziuni hepatice, insuficienţă renală.

* **Glipizidul** (Glucotrol®) are o durată de acţiune de 10-24 ore; se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg; se administrează pe cale orală în doză unică de 0,0025-0,02 g/zi. Este cel mai eficient agent terapeutic (are un timp de înjumătăţire plasmatic de 2-4 ore). Este contraindicat la persoane cu leziuni hepatice, leziuni renale.

II. Biguanidele

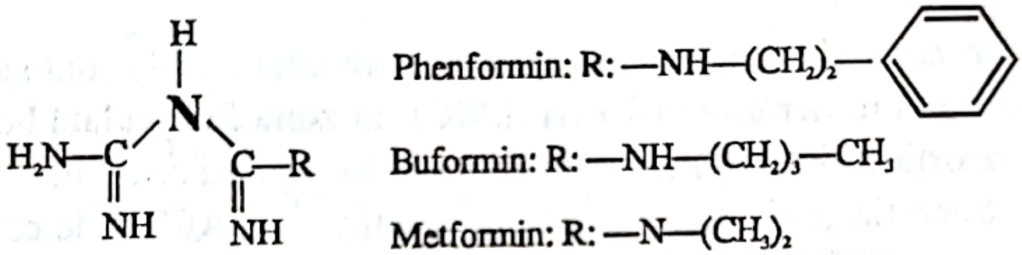


Fig. 181. Biguanide

Biguanidele pot acţiona (fără a fi, însă, indicate) şi în absenţa Insulinei.

Între mecanismele de acţiune discutate, se includ:

1. creşterea utilizării glucozei în periferie;
2. scăderea neoglicogenezei;
3. încetinirea resorbţiei intestinale de glucoză;
4. inhibarea glucagonului plasmatic;
5. creşterea legării Insulinei la receptorii pentru insulină.

Preparatele utilizate sunt:

* **Phenformin-ul;**
* **Buformin-ul** (Silubin®);
* **Metformin-ul** (Meguan®).

Sunt folosite în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în tratamentul diabetului apărut la vârstă adultă şi în obezităţi cu hiperglicemie (prin scăderea eficienţei Insulinei).

Scanned with OKEN Scanner

Unele date indică o creştere a accidentelor vasculare la persoanele tratate cu antidiabetice orale (de aceea, utilizarea lor este tot mai limitată). Biguanidele pot provoca şi acidoze lactice.

Se pare că antidiabeticele orale nu prelungesc viaţa bolnavilor trataţi, comparativ cu cei supuşi numai regimului dietetic.

HORMONII GLANDEI CORTICOSUPRARENALE, ANALOGI SI ANTAGONISTI

În zona glomerulară a corticosuprarenalei (CSR) sunt sintetizaţi hormoni mineralo-corticoizi (hMC), în zona fasciculată hormoni glicocorticoizi (hGC) şi în cea reticulată hormoni sexuali.

Secreţia şi sinteza sunt promt stimulate de ACTH de câte ori este nevoie. CSR nu stochează hormoni.

1. Mineralo-corticoizii

Cel mai important mineralocorticoid la om este aldosteronul. Totuşi, alături de aldosteron sunt formate şi eliberate cantităţi mici de deoxicorticosteron (DOC). Deşi aceste cantităţi sunt în mod normal nesemnificative, DOC este cel mai important din punct de vedere terapeutic. Acţiunile sale, efectele şi metabolismul sunt similare cu acelea descrise pentru aldosteron. Fludrocortisonul, un corticosteroid sintetic, este cel mai obişnuit hormon utilizat în terapeutică, care produce reţenţie de clorura de sodiu.

Aldosteronul este sintetizat mai mult în zona glomerulară a CSR. Structura sa chimică este prezentată mai jos (fig. 182):

Scanned with OKEN Scanner

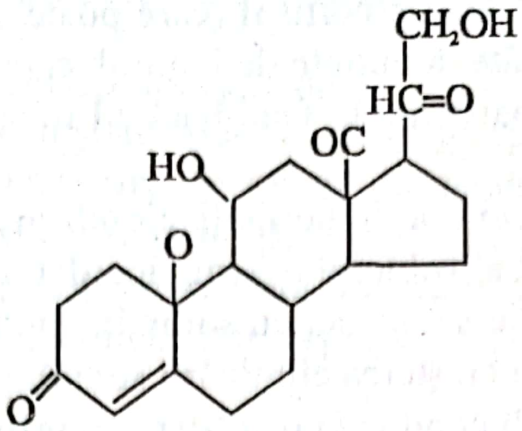


Fig. 182. Aldosteron

Etapele sintezei hormonilor glandei corticosuprarenale sunt prezentate în figura 183:

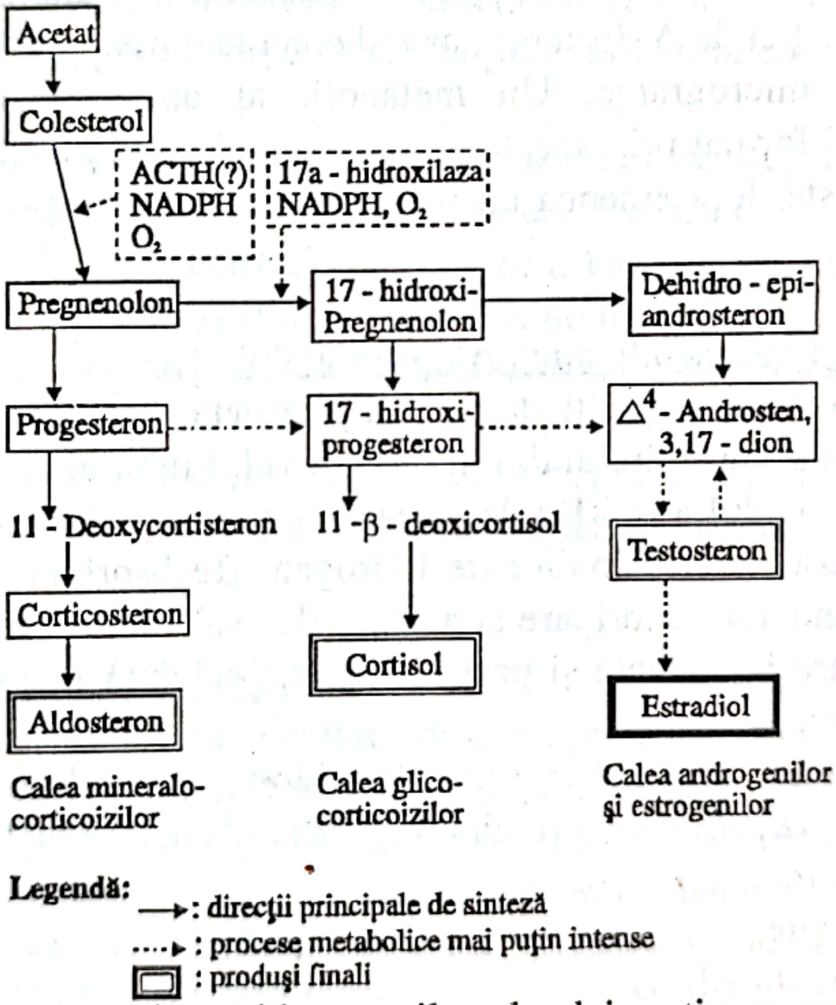


Fig. 183. Etapele sintezei hormonilor glandei corticosuprarenale.

Secreţia de aldosteron este influenţată de diverşi factori. ACTH-ul produce o stimulare moderată a eliberării aldosteronului, dar acest efect nu este susţinut decât pentru o perioadă de câteva zile la un individ normal. Deşi aldosteronul reprezintă mai puţin

Scanned with OKEN Scanner

decât 1/3 din cantitatea de cortisol (care poate suprima secreţia de ACTH), la numai câteva minute de la producerea aldosteronului de către CSR, acesta participă la feed-back-ul relaţional de control al secreţiei de ACTH.

Unul dintre cei mai importanţi stimuli în secreţia de aldosteron este o scădere a volumului sanguin (datorat unei hemoragii; dietei cu restricţie de sodiu sau cu sodiu în cantităţi mici; administrării de diuretice cu creşterea eliminării sodiului).

Aceşti stimuli conduc la o scădere a presiunii arteriale renale care este asociată cu o creştere a eliberării reninei din celulele aparatului juxtaglomerular. Renina acţionează asupra α-globulinei circulante (substratul reninei), eliberând angiotensina I, care este convertită în angiotensina II. Angiotensina este un puternic stimulator al producţiei de Aldosteron, având efect la om numai în cantitate de câteva micrograme. Un metabolit al angiotensinei II, un heptapeptid format prin scoaterea asparaginei de la nivelul azotului terminal, este de asemenea un puternic stimulator al producţiei de Aldosteron.

Fiziologia şi farmacodinamia Aldosteronului

Aldosteronul şi alţi steroizi cu proprietăţi mineralocorticoide induc reabsorbţia sodiului din urină la nivelul tubului contort distal renal şi la nivelul ansei Henle, această acţiune fiind cuplată cu secreţia potasiului şi a ionilor de hidrogen. Reabsorbţia sodiului la nivelul glandelor sudoripare şi a glandelor salivare, la nivelul mucoasei gastro-intestinale şi prin membrana celulară în general este de asemenea crescută.

Nivelele anormal crescute de Aldosteron produse de tumori sau prin supradozare de alţi mineralocorticoizi determină:

- hipernatremie;
- hipokaliemie;
- alcaloză metabolică;
- creşterea volumului plasmatic;
- hipertensiune.

Aldosteronul are o acţiune lentă asupra transportului sodiului. Acţiunea sa este dependentă de sinteza unei enzime necesare mecanismului de transport.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune al Aldosteronului

Aldosteronul, ca şi alţi steroizi, se leagă specific de receptori intracelulari. Spre deosebire de receptorii pentru glucocorticoizi, care se găsesc în mai multe ţesuturi, receptorii pentru aldosteron se găsesc numai în puţine ţesuturi ţintă, respectiv ţesutul renal (tubii colectori renali) şi în epiteliile transportoare ale colonului şi ale vezicii urinare.

Interacţiunea ligandului cu receptorul iniţiază o transformare în conformaţia receptorului. Complexul se leagă la materialul nuclear şi reglează mesagerul specific, ARNs, determinând, astfel, producerea unor mediatori proteici specifici.

Mecanismul prin care aceste acţiuni ale Aldosteronului produc un efect asupra excreţiei sodiului prin rinichi nu este pe deplin clarificat.

O ipoteză ar fi aceea care sugerează că mediatorul (sau mediatorii) proteic sau peptidic induce creşterea activităţii NA^+,K^+-ATP-azei specifice, care pompează sodiul din celulele tubului contort distal în spaţiul peritubular, de unde el trece în sânge; de asemenea, este facilitat transportul activ al K^+ în aceste celule din spaţiul peritubular.

O altă ipoteză sugerează că Aldosteronul induce sinteza unei enzime (permeaze), care creşte permeabilitatea membranei apicale pentru sodiu.

Farmacocinetica Aldosteronului

Aldosteronul este secretat într-o proporţie de 100-200 g/zi, la individul normal, care foloseşte o dietă cu conţinut moderat în sare. Timpul de înjumătăţire al Aldosteronului injectat este de 15-20 minute şi se pare că nu se leagă puternic de proteinele serice.

Metabolismul Aldosteronului este similar cu cel al Cortisolului, la 50 g/24 ore apărând în urină ca un conjugat tetrahidroaldosteronic. Aproximativ 5-15 g/24 ore este excretat liber sau ca 3-oxo-glucuronid.

Utilizări terapeutice

1. Aldosteronul având un preţ ridicat, insuficienţa hormonilor mineralocorticoizi se tratează cu:

Scanned with OKEN Scanner

* **11-deoxicorticosteron** sintetic sub formă de acetat (DOCA), administrat i.m., ca:
  - suspensie apoasă (Mincortid$^{(+)}$);
  - soluţie uleioasă;
  - pelete implantabile s.c.

* **Fludrocortizon** (9-α-fluor-hidrocortizon), preferat astăzi, pentru că se administrează pe cale orală: Astomin-H®, comprimate de 0,1 mg.

2. excesul de Aldosteron, în hiperaldosteronismul primar sau secundar, poate fi tratat cu:

2.1. Antagonişti competitivi:

* **Spironolactona** (Aldactona®) este un 7-α-acetilthio-spironolactona; este mai puţin cunoscut metabolismul său; efectele sale scad după 2-3 zile de la întreruperea tratamentului.

Dozele folosite sunt de 50-100 mg/zi, divizate în doze parţiale.

Poate fi utilizată şi pentru diagnosticul pacienţilor care prezintă: hipokaliemie şi hipertensiune arterială, în scopul detectării hiperaldosteronismului. În acest scop se administrează 400-500 mg/zi, 4-8 zile, cu un regim adecvat de sodiu şi potasiu astfel încât nivelele K^+ revin la normal sau aproape de normal; acest medicament este utilizat şi pentru pregătirea preoperatorie a acestor pacienţi. Doze de 300-400 mg/zi, timp de 2 săptămâni, sunt utilizate în acest scop şi pot scădea incidenţa aritmiilor cardiace.

Alte indicaţii: tratamentul hirsutismului idiopatic sau secundar excesului de androgeni. La doze de 50-200 mg/zi efectul apare după 2 luni de tratament şi este maxim în aproximativ 6 luni.

Este limitată folosirea ei ca diuretic;acţiunea este mai intensă în edem al hiperaldosteronismului secundar (insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic).

Efecte secundare: hiperkaliemie, anomalii menstruale, ginecomastie, sedare, cafalee, tulburări gastro-intestinale şi rash cutanat.

2.2. Antagonişti funcţionali:

* **Triamterenul** este metabolizat în ficat, excretat pe cale renală împreună cu metaboliţii săi, fiind folosit ca diuretic economizator de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

2. Hormonii sexuali

Rolul lor nu este încă elucidat.

Cantitativ, cel mai important este Dihidroepiandrosteronul (secreţie zilnică de 20 mg), care este un androgen slab.

CSR produce şi Androstendion şi mici cantităţi de Testosteron, care în ţesuturi neendocrine poate fi transformat în estrogeni. La femei, aceasta este principala sursă de estrogeni, după menopauză. Producţia în exces a hormonilor androgeni de către CSR determină virilismul adrenalian.

3. Glucocorticosteroizii

Glucocorticosteroizii (GS) naturali sunt Cortizonul şi Hidrocortizonul (ultimul fiind principalul hGS uman). În afara stresului, secreţia este de 20 mg/zi. Secreţia hGS are un ritm circadian, cu un minim după miezul nopţii şi un maxim către dimineaţă, corespunzând unui ritm similar al ACTH-ului. Excesul de hGS determină sindromul Cushing.

Mecanism de acţiune

Hormonii GS interacţionează cu receptorii intracelulari, cu excepţia unor receptori care mediază acţiunea pe axa hipotalamo-hipofizară şi asupra ţesutului adipos (aceşti receptori fiind localizaţi la suprafaţa membranei celulare). În cele mai multe ţesuturi, glucocorticoizii, după intrarea în celule, se leagă la receptori specifici în nucleu, legarea implicând interacţiuni hidrofobe. Receptorii se găsesc virtual în toate ţesuturile şi au o înaltă afinitate pentru glucocorticoizi, un echilibru disociativ constant pentru Dexamethazonă, de exemplu, 10^{-9}-10^{-8} M.

Receptorii, în număr de aproximativ 3000-10000/celulă, sunt proteine mari, cu GM de aproximativ 1000000 δ, cu una sau mai multe subunităţi. După interacţiunea cu steroidul, receptorul este ac-

Scanned with OKEN Scanner

tivat printr-un proces dependent de temperatură şi de prezenţa calciului. Aceasta implică o modificare a conformaţiei receptorului care constă într-o expunere a situs-urilor nucleare de legare, probabil, cu implicarea reziduurilor bazice aminoacidice. Se consideră că receptorul neocupat este fosforilat şi că activarea presupune defosforilare. Activarea poate, de asemenea, să implice disocierea unui factor cu greutate moleculară mică, care inhibă activarea în momentul asocierii cu receptorul. Complexul steroid-receptor se leagă atât la ADN cât şi la proteina cromatinică, legarea de cromatină crescând afinitatea interacţiunii cu ADN-ul.

Receptorul determină specificitate pentru o secvenţă particulară a ADN-ului şi, deci, reglează formarea unui mesager specific ARNs, cu determinarea sintezei unor proteine specifice. Se consideră că aceste proteine mediază efectele glucocorticosteroizilor. Legarea receptorului în nucleu este reversibilă, ca şi legătura steroidului la receptor.

Efectele hGS sunt de trei tipuri:

a. efectele directe asupra celulei;

b. efecte datorate unor riposte ale mecanismelor homeostatice;

c. "efecte permisive".

Acest termen indică procese fiziologice pentru care prezenţa unui nivel fiziologic de hGS este necesară, dar la care nu apare o creştere cantitativă dacă se creşte doza de hGS.

Acţiunile hGS sunt grupate astfel:

a. Acţiuni asupra metabolismelor glucidic, lipidic şi protidic:

- cresc gliconeogeneza din proteine şi, consecutiv, ureogeneza şi eliminarea de azot;
- cresc depunerea de glicogen în ficat;
- cresc glicemia;
- scad utilizarea glucozei la periferie;
- modifică repartiţia ţesutului adipos;
- cresc mobilizarea lipidelor;
- acţiunea permisivă pentru eliberarea acizilor graşi din ţesutul adipos de către catecholamine;

Scanned with OKEN Scanner

- efect net de creştere a ţesutului adipos, prin creşterea secreţiei de insulină (ripostă insulinică).

b. Acţiuni asupra metabolismului hidro-electrolitic:

- creşte retenţia de NA^+ şi eliminarea de K^+, cu alcaloză hipokalemică;
- sunt necesari pentru eliminarea apei;
- cresc eliminarea renală şi scad resorbţia intestinală de Ca^{2+}.

c. Efecte antiinflamatoare şi imunitare:

- creşte sinteza de macrocortină cu inhibarea fosfolipazei A_2, cu multiple efecte asupra procesului inflamator;
- scad eozinofilele şi limfocitele circulante, în special LT;
- provoacă involuţia timusului şi a ganglionilor limfatici. Inhibă în special reacţia de hipersensibilitate şi cele mediate celular.

d. Alte efecte:

- euforizare;
- modificări de comportament;
- scade pragul pentru convulsii.

Glucocorticoizii induc formarea unor polipeptide cu efecte antiinflamatorii, cum ar fi macrocortina (Flower, 1984), polipeptid cu GM aproximativ 15000 δ. În 1980, Axelrod şi colaboratorii descoperă o proteină pe care o denumesc "lipomodulină". În cercetările ulterioare, se descoperă sursa lipomodulinei ca fiind neutrofilul, iar sursa macrocortinei, macrofagul.

Studii "in vitro" au demonstrat că atât macrocortina, cât şi lipomodulina, ca şi alte proteine induse de hGS, au un efect inhibitor asupra fosfolipazei A_2 şi, astfel, asupra producţiei din fosfolipide a factorului activator plachetar, precum şi a derivaţilor din acidul arahidonic, a eicosanoizilor. Lipomodulina are de asemenea un efect moderat inhibitor asupra fosfolipazei C, care, în unele celule, eliberează derivaţii arahidonici din fosfolipide. Deoarece unii metaboliţi arahidonaţi participă la mecanismul de cuplare stimulare-activare în unele celule inflamatorii, se poate reduce astfel, activitatea acestor celule inflamatorii.

Alte studii "in vitro" au demonstrat că lipomodulina este inactivată printr-un proces de fosforilare, sub acţiunea unei proteinkinaze dependente de calciu, această inctivare având loc în neutrofi-

Scanned with OKEN Scanner

le cu perete intact. De asemenea, s-a demonstrat că, pentru o activitate optimă, macrocortina necesită defosforilare.

Astfel, lipomodulina/macrocortina constitue o "frână" asupra fosfolipazei A_2 în celulele inflamatorii, menţinând aceste celule inactive şi prevenind generarea unor puternici mediatori inflamatori sistemici derivaţi din fosfolipide. Când celula este activată în timpul procesului inflamator, lipomodulina este fosforilată şi "frână" este înlăturată.

În neutrofile şi alte celule inflamatorii, fosfolipaza C iniţiaza turnover-ul fosfatidil-inozitolului bifosfat (PIP_2), care este un important stimul în cuplarea stimul-activare. Acţiunea fosfolipazei C asupra PIP_2 determină producerea de diacilglicerol, care determină, la rândul sau, activarea unei protein-kinaze dependente de calciu, ce fosforilează diferite proteine, între care lipomodulina. Se pare că un astfel de proces de fosforilare-defosforilare este un mecanism pentru reglarea răspunsului inflamator.

Rolul integral al mediatorilor proteici anti-fosfolipază A2 în condiţii fiziologice rămâne să fie pe deplin elucidat, dar putem să afirmăm că ei servesc pentru a modula şi astfel a preveni, reacţia exagerată de apărare a organismului la un stimul inflamator, cu un puternic potenţial lezional, care începe să "intre în joc" în condiţii patogenice infecţioase (Munch şi colaboratorii, 1984).

Este bine cunoscut faptul că mulţi pacienţi cu boli inflamatorii severe (cum ar fi artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi dermatomiozitele) au anticorpi plasmatici anti-lipomodulină care scad activitatea lipomodulinei.

Deşi producţia de lipomodulină sau macrocortină explică multe din efectele antiinflamatorii ale hGS, ea nu le explică în întregime. Date preliminarii indică faptul că unele efecte antiinflamatorii ale hGS, cum ar fi acelea asupra permeabilităţii vaselor sanguine, pot să implice alţi mediatori proteici decât cei doi citaţi mai sus şi, probabil, că acţiunea respectivilor mediatori nu se realizează prin inhibarea fosfolipazei A_2.

Acţiunile hGS asupra hipotalamusului şi hipofizei au loc prin mecanisme diferite de cele citate mai sus. Acest lucru este confirmat, în primul rând de faptul că relaţiile structură/activitate pentru efectele diferiţilor glucocorticoizi pe hipotalamus şi hipofiză diferă de acelea întâlnite la alte ţesuturi şi, în al doilea rând, prin răspunsul

Scanned with OKEN Scanner

imediat al axei hipotalamo-hipofizare la creşterea sau scăderea hGS în plasmă. În acest răspuns se pare că sunt implicaţi receptori membranari. Răspunsul de feed-back negativ întârziat pare să fie totuşi dependent de sintezele proteinelor.

O altă excepţie pare să fie efectul inhibitor al hGS asupra captării glucozei în ţesutul adipos, care poate fi produs prin administrarea de hidrocortizon legat de agaroză şi care nu poate să aibă acţiune intracelulară.

Relaţia structură-efect la hGS

Elementele indispensabile acţiunii de tip GS sunt:

- dublă legătură 4,5(Δ^4);
- oxigen cetonic la C_3;
- prezenţa O sau OH la C_{11}.

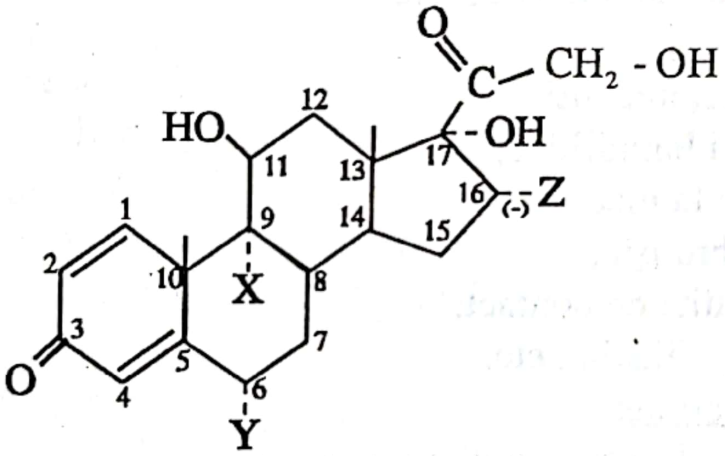


Fig. 184. Relaţii structură-efect la hormonii glicocorticosteroizi.

Prezenţa α-OH la C_{17} şi OH la C_{21} condiţionează o bună activitate antiinflamatorie (AAI); absenţa nu o suprimă, dar scade foarte mult AAI.

Potenţarea acţiunii la GS de sinteză se poate realiza astfel:

a. dubla legătură 1-2 (Δ^1) creşte selectiv AAI şi acţiunile cuplate şi prelungeşte acţiunea prin încetinirea metabolizării;

b. halogenul la C_9 (Δ X = F sau Cl) potenţează toate activităţile GS;

c. la compuşii Δ^1, substituirea la C_6 cu metil (α Y= CH_3), dar mai ales cu F (αY = F) mareste AAI;

d. metilarea sau hidroxilarea la C_{16} măreşte AAI şi suprimă efectul de retenţie a sodiului.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii ale hGS:

1. Terapie de substituţie în:
   - boala Addison;
   - insuficienţa hipofizară;
   - sindromul adreno-genital.

   Dozele sunt relativ mici, nu există contraindicaţii şi practic nu sunt efecte adverse.

2. Terapie cu doze mari, suprafiziologice în:

a. colagenoze:
   - artrită reumatoidă;
   - reumatism articular acut;
   - polimiozită;
   - lupus eritematos;
   - colită ulceroasă;
   - periarterită nodoasă, etc.

b. afecţiuni alergice:
   - trombocitopenii;
   - anemii hemolitice;
   - reacţii la medicamente;
   - astm bronşic;
   - dermatite de contact;
   - şoc anafilactic, etc.

c. inflamaţii variate:
   - inflamaţii acute oculare;
   - bursite;
   - leziuni posttraumatice;
   - edem cerebral ş.a.

d. afecţiuni ale pielii:
   - pemfigus vulgar;
   - psoriazis;
   - mycosis fungoides;
   - eczeme, etc.

e. criza acută de gută;

f. unele nefroze;

g. în şoc unii autori indică doze mari, în special în şocul cardiogen şi endotoxic;

Scanned with OKEN Scanner

h. în unele cancere se obţin ameliorări trecătoare (leucemii acute, mielom multiplu, limfosarcoame, leucemie limfocitară cronică, sarcoidoză).

HGS sunt în special utili în boli în care perioadele active alternează cu perioadele de remisiune şi în care nu trebuiesc administraţi continuu pentru timp îndelungat, ca şi în bolile în care pot fi administraţi local.

Ei nu vindecă nici o boală. Trebuie administraţi în dozele minime necesare şi numai dacă alte terapii nu dau rezultate. La oprirea terapiei manifestările bolii pot reapare, chiar exacerbate. Atrofia CSR, provocată de orice tratament mai îndelungat, este un risc adiţional important. Totuşi, hGS rămân o medicaţie de mare importanţă, fiind deseori singura soluţie pentru supravieţuire sau pentru evitarea unor invalidităţi grave.

Contraindicaţii:

- ulcer peptic;
- diabet zaharat;
- osteoporoză;
- hipertensiune cu insuficienţă cardiacă;
- infecţii (leziuni corneene herpetice);
- glaucom;
- psihoză.

Efecte adverse:

- modificari caracteristice hipercorticismului: facies în "lună plină", hirsutism, acnee, vergeturi, depunerea ţesutului adipos pe trunchi, dar nu pe membre;
- osteoporoză, pierderea masei musculare;
- amenoree;
- retenţie de sodiu, hipertensiune;
- arterită necrozantă la reumatici, agravarea leziunilor cartilajului articular, degenerarea franjurilor sinoviali;
- diabet steroidic, ulcere gastro-intestinale, blocarea apărării imunitare;
- manifestări psihotice, atrofia CSR;
- oprirea creşterii la copil.

Scanned with OKEN Scanner

Analogii hGS

Hormonii naturali sunt azi utilizaţi în măsură mult mai mică decât analogii. Unii analogi (Prednisolon, 6-metil-prednisolon, Triamcinolon, Betametazon, Dexametazon, ş.a.) au forme de condiţionare pentru terapie sistemică şi locală (injectare periarticulară, peritendinoasă, aerosoli, ş.a.).

Alţi analogi, ca Fluoanolonul, Pivalatul de flumethason, Halometasonul, sunt destinaţi terapiei locale în boli de piele.

Ei au acţiune locală foarte puternică, fără a avea practic efecte sistemice.

Beclomethasonul (Vanceril®, Becotide®) este condiţionat pentru autoadministrare sub formă de aerosoli, fiind folosit în astmul bronşic şi având efecte sistemice reduse.

Doze echivalente:

40 mg Cortisol = 10 mg Prednison/Prednisolon = 8 mg Metil-Prednisolon/Triamcinolon = 2 mg Dexametazon = 1,5 mg Betametazon.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

În general e preferabil ca întreaga doza zilnică să fie administrată odată, dimineaţa, când este şi nivelul maxim fiziologic al hGS. Rezultatele terapeutice sunt mai bune, iar efectele adverse mai reduse, chiar la doze mari (100 mg Prednisolon/zi).

Deseori, se administreaza din 2 în 2 zile, doza totală pentru 2 zile. În cazurile severe, se începe cu doze mari, de 1 mg/kgc/zi sau mai mult, Prednisolon sau un echivalent, şi se scade doza cât mai repede posibil. În astm, Beclomethasonul-spray se administrează în doză de 100-400 g/zi.

* **Betamethasone** (Celestone®) se prezintă sub formă de tabelete de 0,6 mg şi sub formă de sirop de 0,6 mg/5 ml, pentru administrare orală.

* **Cortisone** (Cortisone®, Cortone Acetate®) se prezintă sub formă de tablete de 5; 10 şi 25 mg, pentru administrare orală şi sub formă de suspensie injectabilă, conţinând 25 sau 50 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

* **Dexamethasone** (Dexamethasone®, Decadron®) se prezintă sub formă de tablete de 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 şi 6 mg, sub formă de elixir, conţinând 0,5 mg/5 ml şi sub formă de soluţie conţinând 0,5 mg/5 ml, pentru administrare orală. * **Dexamethasone Acetate** (Dexamethasone Acetate®, Decadron-LA®) se prezintă sub formă de suspensie conţinând 8 sau 16 mg/ml, pentru administrare injectabilă.

* **Dexamethasone sodium phosphate** (Dexamethasone sodium phosphate®, Decadron Phosphate®) se prezintă sub formă de soluţie, conţinând 4; 10; 20 şi 24 mg/ml, pentru administrare injectabilă.

* **Hydrocortisone** (Cortisol), (Hydrocortisone®, Cortef®) se prezintă sub formă de tablete de 5; 10 şi 20 mg pentru administrare orală şi sub formă de suspensie injectabilă, conţinând 25 sau 50 mg/ml.

* **Hydrocortisone acetate** (Hydrocortisone acetate®, Biosone®) se prezintă sub formă de suspensie conţinând 25 sau 50 mg/ml, pentru administrare intralezională sau intraarticulară.

* **Hydrocortisone sodium succinate** (Hydrocortisone sodium succinate®, Solu-Cortef®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, pentru administrare i.v. sau i.m., condiţionată în fiole, cu un conţinut de 100; 250; 500 sau 1000 mg/fiolă.

* **Metilprednisolon** (Methylprednisolone®, Medrol®, Meprolone®) se prezintă sub formă de tablete de 2; 4; 8; 16; 24 şi 32 mg, pentru administrare pe cale orală.

* **Paramethasone** (Haldrone®) se prezintă sub formă de tablete de 1 şi 2 mg, pentru administrare orală.

* **Prednisolon** (Prednisolone®, Delta-Cortef®, Prelone®) se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, pentru administrare orală.

* **Prednisolon acetat** (Prednisolone acetate®) se prezintă sub formă de suspensie pentru administrare injectabilă, conţinând 25; 50 şi 100 mg/ml.

* **Prednisone** (Prednisone®, Meticorten®) se prezintă sub formă de tablete de 1; 2,5; 5; 10; 20; 25 şi 50 mg, sub formă de soluţie sau sirop cu 5 mg/5 ml sau sub formă de soluţie conţinând 5 mg/ml. Preparatul românesc Prednison(+) se prezintă sub formă de com-

Scanned with OKEN Scanner

primate conţinând prednison 5 mg sau 1 mg, pentru administrare pe cale orală.

* **Triamcinolone** (Triamcinolone®, Kenacort®, Atolone®) se prezintă sub formă de tablete de 1; 2; 4 şi 8 mg şi sub formă de sirop conţinând 2 sau 4 mg/5 ml, pentru administrare orală.
* **Beclomethasone** (Beclovent®, Vanceril®) se administrează sub formă de aerosoli; 42 g/doză; este condiţionat în rezervoare conţinând 200 doze.
* **Dexamethason sodium phosphate** (Decadron Phosphate Respihaler®) se administrează sub formă de aerosoli (84 g/doză; rezervor cu 170 doze) şi sub formă de aerosoli nazali (84 g/doză; rezervor cu 170 doze).
* **Flunisolide** (AeroBid®, Nasalide®) se administrează sub formă de aerosoli (250 g/doză; rezervor cu 50 doze) şi sub formă de aerosoli nazali (25 g/doză; rezervor cu 200 doze).
* **Triamcinolone acetonide** (Azmacort®) se administrează sub formă de aerosoli (100 g/doză; rezervor cu 240 doze).

Antagonişti ai sintezei de hGS

* **Metyrapon** (Metopirone®) inhibă 11-hidroxilarea şi prin aceasta sinteza de cortizon şi cortisol. Este indicat în tumori ale CSR, în producţia ectopică de ACTH. Se prezintă sub formă de tablete de 250 mg, cu administrare orală.
* **Aminoglutethimida** (Cytadren®) inhibă sinteza tuturor steroizilor. Este indicat în cancerele de sân, pentru blocarea sintezei steroizilor sexuali şi în tumori maligne ale CSR. Se prezintă sub formă de tablete de 250 mg, cu administrare orală.
* **Amphenon B** blochează hidroxilarea în poziţiile 11, 17 şi 21. Este toxic la om, determinând: depresie SNC, tulburări gastro-intestinale şi cutanate, leziuni hepatice şi tulburări ale funcţiei glandei tiroide.
* **Mitotan** (Lysodren®) produce atrofia CSR la câini şi se pare că ar interfera cu căile de biosinteză ale acesteia. Doze mai mari de 10 mg/zi au fost administrate la pacienţi cu carcinoame ale CSR. Producerea de hGS a fost redusă, iar la un număr mic de pacienţi s-au obţinut reduceri ale dimensiunilor tumorii. Totuşi, efecte toxice, cum ar fi depresia SNC, tremorul, tulburările gastro-intesti-

Scanned with OKEN Scanner

nale şi cutanate, limitează utilizarea acestor medicamente doar pentru experimente.

Mitotan-ul se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, cu administrare pe cale orală.

HORMONII SEXUALI, ANALOGI ŞI ANTAGONIŞTI

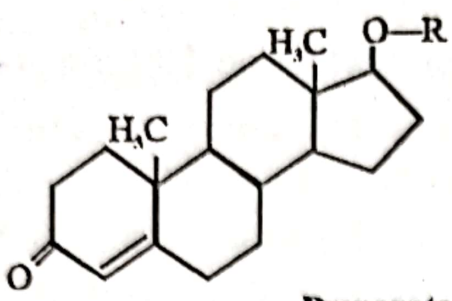
Hormonii sexuali au rol important în reproducere, creştere, diferenţiere, metabolism şi formarea structurii psihice. Reglarea secreţiei este realizată de către Gn-RH hipotalamic, prin intermediul FSH şi LH, şi de Prolactină (reglată de hormonul hipotalamic respectiv).

Creşterea nivelului plasmatic de Estrogeni (E) şi Progesteron (P) inhibă secreţia de FSH şi LH. La bărbat inhibarea este făcută tot de către estrogenii circulanţi. La ambele sexe, inhibarea mai este făcută şi de un hormon polipeptidic produs de gonade, Inhibina, care inhibă în special eliberarea de FSH.

Hormonii sexuali sunt sintetizaţi în gonade şi în corticosuprarenale (CSR). Estrogenii şi progesteronul mai sunt produşi şi de unitatea feto-placentară. Hormonii sexuali naturali sunt repede inactivaţi în ficat, administrarea lor orală este ineficace,iar cea parenterală puţin eficace.

Scanned with OKEN Scanner

1. Androgenii, anabolizanţii şi antiandrogenii

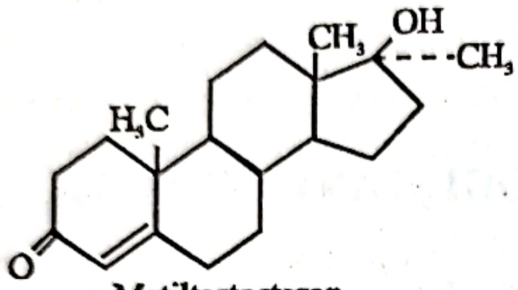


R: —$COCH_2CH_3$ *Propionat de testosteron*

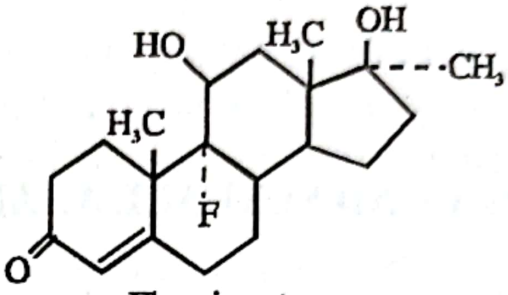
R: —$CO(CH_2)_5CH_3$ *Oenantat de testosteron*

R: —$CO(CH_2)_2$—⬡ *Cypionat de testosteron*

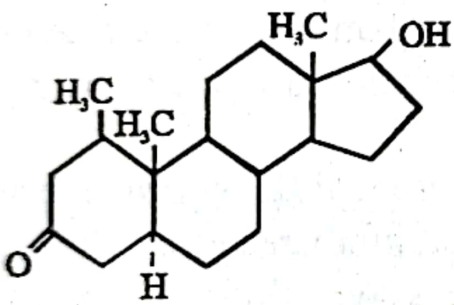
Preparate orale:



Metiltestosteron

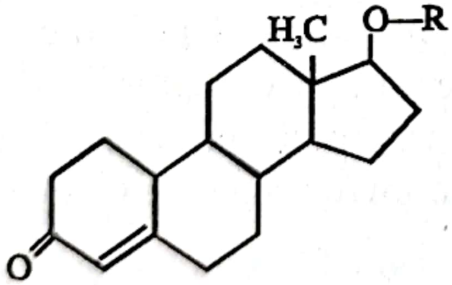


Fluoximesteron



Mesterolon

Anabolizanţi:



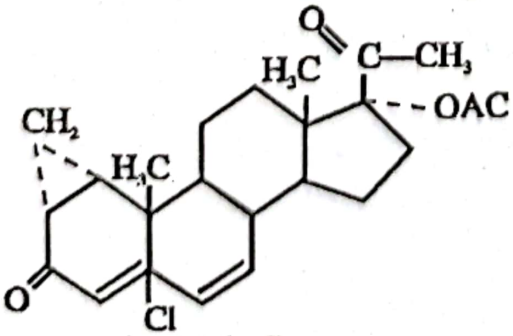
a) R: —$CO(CH_2)_2$—⬡

Fenilpropionat de Nandrolon

b) R: —$CO(CH_2)_8$—CH_3

Decanoat de Nandrolon

Antiandrogeni:



Acetat de Cyproteron

Fig. 185. Androgeni, antiandrogeni, anabolizanţi

Bărbatul adult produce cam 8 mg Testosteron (T) pe zi, 95% în celulele Leydig, restul în CSR. În testicul şi în unele organe ţintă, Testosteronul este transformat în alt androgen puternic, Dihidrotestosteronul. Acesta este androgenul dominant în piele, epididim, prostată, vezicule seminale. Dihidroepiandrosteronul şi androstendionul, androgeni slabi şi cu rol mai puţin cunoscut, sunt produşi în testiculi şi corticosuprarenale. La adult, nivelele plasmatice de Testosteron sunt de 6 mg/ml la bărbat şi 0,3 ng/ml la femeie. Numai 2 % din testosteron circulă liber în sânge, 2/3 sunt legate de o α-globulină (SHBG), restul de o albumină. O mică parte din androgeni este transformată în estrogeni în ţesutul adipos, muscular, hipotalamus etc., restul este inactivat sub formă de Androsteron, Epiandrosteron, Ethiocholanolon, conjugat şi eliminat prin rinichi.

Mecanism de acţiune

Testosteronul este transformat în Dihidrotestosteron în cele mai multe celule ţintă, cum ar fi: muşchi scheletic, măduva osoasă, iar într-o serie de alte ţesuturi probabil că sunt implicaţi alţi metaboliţi în acţiunea finală a steroidului. În hipotalamus, el poate fi transformat într-un estrogen. Acţionează prin legarea la receptorii intracelulari, interacţiunea determinând complexe cu situs-uri nucleare şi sinteze proteice cu "ADN direcţionat" prin formarea unui mesager specific ARNs.

Acţiuni:

- androgenii sunt indispensabili producerii spermatozoizilor în tubii seminiferi;
- la pubertate, determină dezvoltarea organelor genitale şi apariţia caracterelor sexuale secundare masculine (calitatea pielii, pilozitatea caracteristică, activitatea glandelor sebacee, îngroşarea vocii, modificări psihice caracteristice sexului, caracteristici scheletice legate de sex).
- au rol anabolic important: la pubertate stimulează într-un prim timp creşterea osului, apoi provoacă închiderea cartilajelor de creştere; stimulează dezvoltarea masei musculare şi producerea hematiilor.

Scanned with OKEN Scanner

La bărbatul adult, în lipsa androgenilor, glandele sexuale secundare se atrofiază, iar caracterele sexuale secundare diminuă, cu scăderea progresiva a forţei musculare, apariţia osteoporozei. La femei, androgenii provoacă masculinizare şi tulburări ale ciclului menstrual.

Indicaţii:

- în insuficienţa testiculară;
- în insuficienţa hipofizară la pubertate;
- în unele afecţiuni ginecologice;
- în tratamentul unor tumori de sân;
- în premenopauză;
- pentru stimularea creşterii la băieţi în faza prepubertară;
- la bărbaţi: în anemie, osteoporoză (în special preventiv);
- pentru stimularea sintezei de proteine la bolnavii operaţi, imobilizaţi, convalescenţi.

Analogii androgenilor

În terapie se folosesc produşi care sunt mai greu inactivaţi în ficat:

1. Pentru administrarea i.m. se folosesc esteri sau suspensii de microcristale: **Oenantatul** sau **Cipionatul** de testosteron.
2. Pentru terapia orală se folosesc:

* **Metiltestosteron;**
* **Fluoximesteron;**
* **Mesterolonul** (nu poate fi metabolizat în estrogeni, având avantajul de a nu provoca atrofii testiculare).

Efecte adverse:

- la copii, dozele mari provoacă nanism prin osificarea prematură a cartilajelor de creştere;
- la femei provoacă masculinizare (hirsutism, îngroşarea ireversibilă a vocii, hipertrofie clitoridiană), acnee, tulburări menstruale;
- retenţie de sodiu, uneori edeme;

Scanned with OKEN Scanner

- analogii cu substituţii alchilice la C_{17} pot provoca ictere colestatice;
- la bărbaţii vârstnici determină retenţie urinară prin hiperplazie prostatică;
- la bărbaţii trataţi cu androsteron pentru anemii aplastice s-au înregistrat epitelioame hepatice;
- prin inhibarea gonadotropilor, provoacă o atrofie testiculară.

Contraindicaţii:
- sarcina;
- cancerul de prostată;
- cancerul de glandă mamară la bărbat.

Nu se administrează la sugari şi copii.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Fluoximesteron** (Fluoxymesterone®, Halotestin®) se prezintă sub formă de tablete de 2; 5 şi 10 mg. Se administrează pe cale orală, în doze de 2-10/zi.
* **Metiltestosteron** (Methyltestosterone®, Metandren®) se prezintă sub formă de tablete de 10 şi 25 mg, sub formă de capsule de 10 mg, pentru administrare orală şi sub formă de tablete cu resorbţie la nivelul mucoasei bucale, conţinând 5 şi 10 mg substanţă activă. Se administrează în doze de 25-50 mg/zi.
* **Cipionat de testosteron** (Testosterone cypionate in oil®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 50, 100 şi 200 mg/ml, pentru administrare i.m. Se administrează câte 200-250 mg, la intervale de 2-4 săptămâni.
* **Oenantatul de testosteron** (Testosterone enanthate in oil®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 100 sau 200 mg/ml, pentru injecţii i.m. Se administrează câte 200-250 mg, la intervale de 2-4 săptămâni.
* **Propionatul de testosteron** (Testosterone propionate in oil®, Testex®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 25, 50 sau 100 mg/ml, pentru injecţii i.m.

Scanned with OKEN Scanner

* **Testosterone aqueous** (Testosterone aqueous®) se prezintă sub formă de suspensie, conţinând 25; 50; 100 mg/ml, pentru administrare i.m.

Anabolizanţii

Prin convenţie, raportul: activitate sexuală/ activitate anabolizantă este considerat 1/1. Androgenii la care raportul este deplasat în favoarea activităţii anabolizante se numesc hormoni anabolizanţi. Raportul atinge valori de 1/4-1/8 la Etilestrenol şi 1/3-1/6 la Fenilpropionatul de nandrolon (Durabolin®). Se mai utilizează Decanoatul de nandrolon (Decadurabolin®).

Indicaţii:
- anemie;
- osteoporoză;
- stimularea sintezei de proteine.

Efecte adverse şi contraindicaţii: identice cu ale Testosteronului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Etilestrenol** (Ethylestrenol®, Maxibolin®) se prezintă sub formă de tablete de 2 mg şi sub formă de elixir, conţinând 2 mg/5 ml, pentru administrare pe cale orală.
* **Fenpropionatul de nandrolon** (Nandrolone phenpropionate®, Durabolin®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 25 sau 50 mg/ml, pentru administrare i.m.
* **Decanoatul de nandrolon** (Nandrolone decanoate®, Deca-Durabolin®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 50; 100 şi 200 mg/ml, pentru administrare i.m.

Scanned with OKEN Scanner

Antiandrogenii

* **Cyproteronul** este cel mai utilizat dintre antiandrogeni; antagonizează androgenii la nivelul receptorului şi scade producţia de testosteron. Este folosit pentru scăderea impulsului sexual la delicvenţii sexuali. Se foloseşte Cyproteron acetat, în doze de 2 mg/zi.
* **Buserelina** (Suprefact®) este un nonapeptid, analog de GnRH, dar cu acţiune mult mai lungă. În doze mari suprimă receptorii pentru GnRH, suprimă secreţia de gonadotropi, astfel încât nivelul plasmatic al testosteronului coboară atingând nivelul individului castrat. Este indicată în cancerele de prostată, cu aceleaşi efecte ca şi estrogenii, dar fără efectele lor adverse (tromboembolice).
* **Leuprolide-acetat** este un analog al GnRH, care inhibă receptorii pentru Gn-RH şi suprimă secreţia gonadotropi. Se administrează zilnic, pe cale parenterală sau intranazală. În tratamentul carcinomului de prostată se utilizează în mod obişnuit Leuprolide-acetat, în doze de 1 mg/zi, pe cale s.c.. Nivelele testosteronului cresc semnificativ la început scăzând apoi, după o lună, la 10% din valoarea lor iniţială. Creşterea observată este asociată în mod obişnuit cu o "izbucnire" a activităţii tumorale şi o "creştere" a simptomelor. Studii recente sugerează că, combinarea unui agonist Gn-RH cu Flutamid-ul poate preveni stimularea iniţială şi realizează o inhibare mai eficientă a activităţii androgenice.

Leuprolid-ul (Lupron®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 5 mg/ml. Sunt disponibile şi preparate depot, sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 3,75 sau 7,5 mg/ml.

* **Flutamid** (2-metil-N-[4-nitro-3(trifluorometil) fenil]-propanamid), un substituent anilidic, este un puternic antiandrogen, care a fost utilizat în tratamentul cancerului de prostată. El se comportă ca un antagonist competitiv la receptorul androgenic. La om este rapid metabolizat. Ca efect advers apare frecvent ginecomastie medie (probabil prin creşterea producţiei de estrogen testicular). Determină ocazional toxicitate moderată hepatică reversibilă.

Flutamid-ul (Eulexin®) se prezintă sub formă de capsule de 125 mg, cu administrare orală.

* **Spironolactona** (un inhibitor competitiv al aldosteronului) este competitivă cu dehidrotestosteronul pentru receptorii androgenici

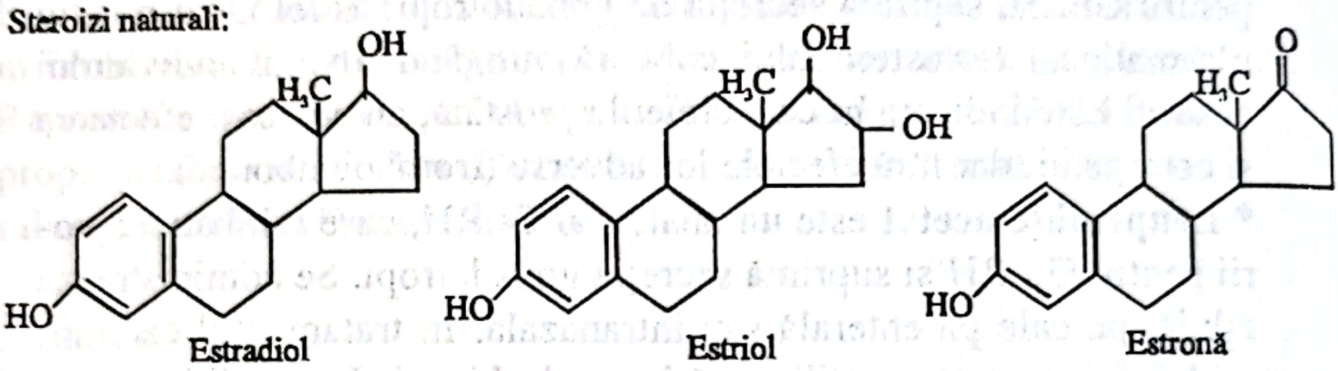
Scanned with OKEN Scanner

din ţesuturile ţintă. De asemenea, ea scade activitatea 17 α-hidroxilazei, scăzând şi nivelele plasmatice ale testosteronului şi androstendionului. Pentru tratamentul hirsutismului la femeie este utilizată în doze de 50-200 mg/zi.

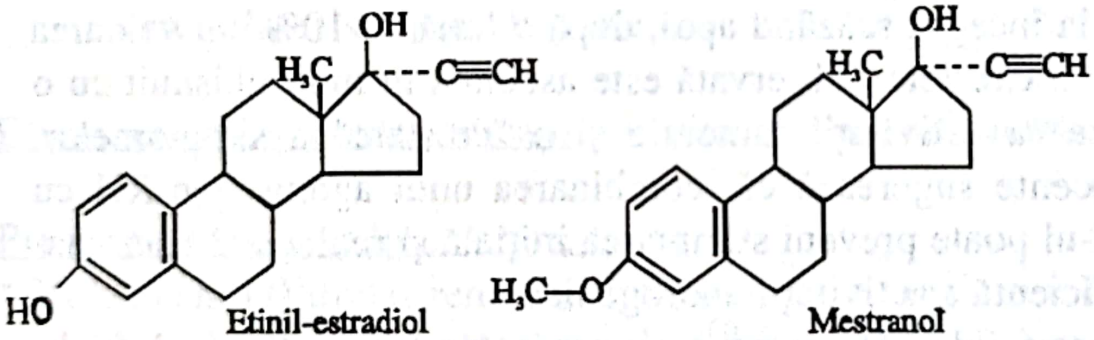
2. Estrogeni şi antiestrogeni

a) Compuşi cu activitate estrogenică:

Steroizi naturali:



Steroizi sintetici:



Derivaţi sintetici nesteroidici:

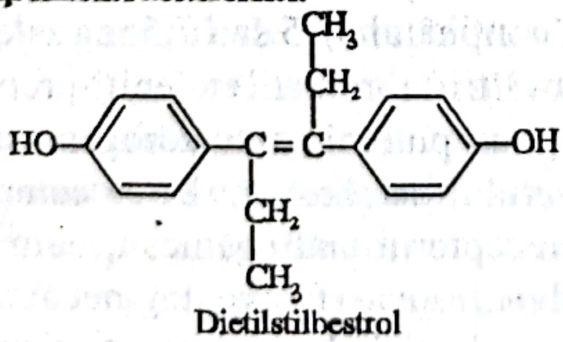


Fig. 186a. Compuşi cu activitate estrogenică

Scanned with OKEN Scanner

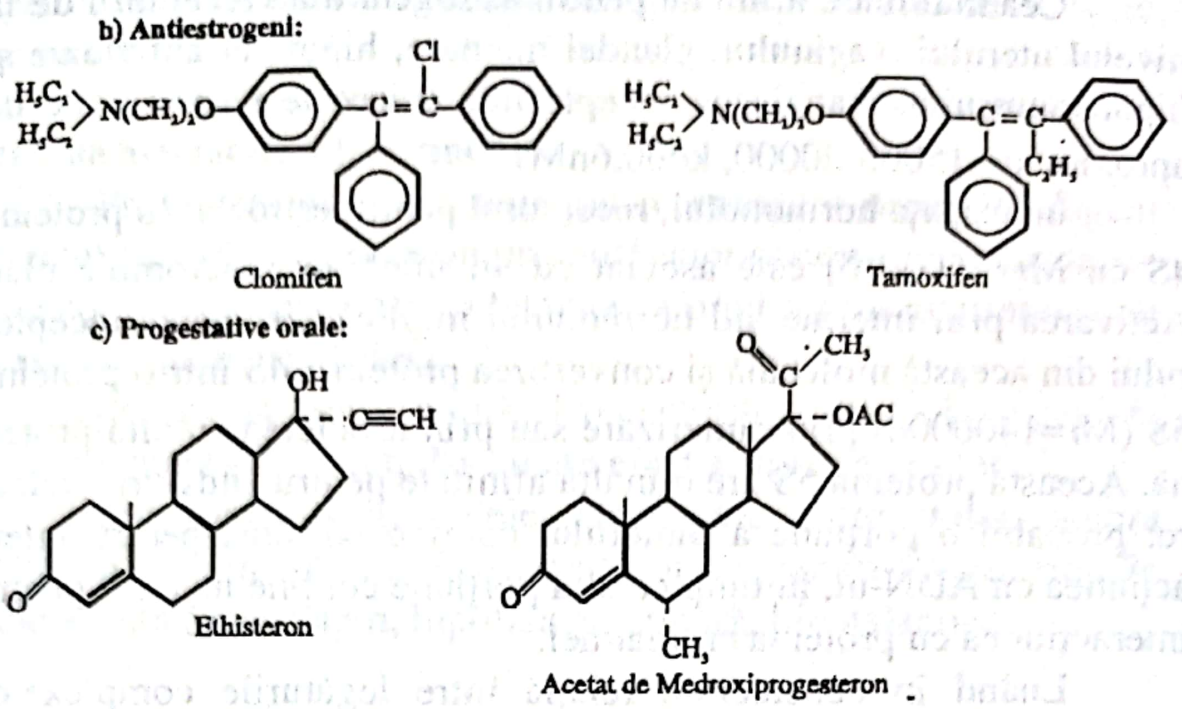


Fig. 186 b; c. Antiestrogeni. Progestative orale

Principalul estrogen la femeie este estradiolul sintetizat de ovar. Cea mai parte din estronă şi estriolul sunt produse din estradiol în ficat şi din dehidroepiandrosteron şi androstendion în ţesuturile periferice (adipos, muscular, renal, creier). Estrona este parţial produsă şi în ovar.

Nivelele lor plasmatice variază în cursul ciclului menstrual între 50 pg/ml şi 350-850 pg/ml la mijlocul ciclului. Aceşti hormoni circulă legaţi de aceleaşi proteine ca androgenii (o α-globulină: SHBG şi o albumină). Eliminarea se face sub formă de estronă, estriol şi derivaţi 2-hidroxilaţi, care, după conjugare, se elimină prin urină.

Mecanism de acţiune

Ca şi la alţi steroizi, acţiunea estrogenului implică:

1. legarea lui la receptori intracelulari;
2. interacţiunea complexelor rezultate cu situs-uri nucleare;
3. determinarea sintezelor proteice cu "ADN-direcţionat" şi ARNs specific.

Receptorii estrogenici se găsesc în mai multe ţesuturi ţintă: sistemul reproductiv (uter, vagin, glandă mamară, ovar), hipofiza anterioară, hipotalamus, ficat, rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai mare afinitate pentru estrogeni o au receptorii de la nivelul uterului, vaginului, glandei mamare, hipofizei anterioare şi hipotalamusului. Densitatea receptorilor în aceste ţesuturi este de aproximativ 15000-20000, kdδ0,6nM).

În absenţa hormonului, receptorul pentru estrogen (o proteină 4S cu Mr=75000 δ) este asociat cu un inhibitor macromolecular. Activarea prin intermediul hormonului implică disocierea receptorului din această moleculă şi convertirea proteinei 4S într-o proteină 5S (Mr=140000δ) prin dimerizare sau prin asocierea cu altă proteină. Această proteină 5S are o înaltă afinitate pentru situs-uri nucleare: probabil o porţiune a dimerului conţine un situs pentru interacţiunea cu ADN-ul, în timp ce altă porţiune conţine un situs pentru interacţiunea cu proteina cromatinei.

Luând în considerare relaţia între legăturile complexelor steroid/receptor în nucleu şi intensitatea răspunsului consecutiv, trebuie făcută distincţie între efectele pe "termen scurt" şi efectele pe "termen lung". Răspunsurile pe "termen scurt" sunt considerate cele care apar în cadrul a 6 ore, cum ar fi creşterea fluxului sanguin uterin şi sinteze precoce de ARN şi proteice. Răspunsurile pe "termen lung" includ sinteze lente de ARN, sinteze de ADN, o creştere în greutate a uterului, iar la animalele de experiment imature uterul se dezvoltă normal. Răspunsurile precoce sunt necesare, dar nu suficiente ca preliminarii pentru răspunsurile lente.

Pentru cele mai multe răspunsuri, în special pentru unele dintre cele pe "termen scurt", există o relaţie liniară între legarea nucleara a complexelor şi mărimea efectului. În cazul unor efecte pe "termen lung" este important nu numai gradul de legare ci şi menţinerea complexelor în nucleu pentru o perioadă critică de timp.

Creşterea uterului se poate obţine prin legarea complexelor hormon/receptor la numai 20 % din situsurile nucleare, cu condiţia ca această legare să fie menţinută o perioadă suficientă de timp (gradul de legare nu trebuie să stimuleze la maxim răspunsurile precoce).

Situaţia receptorilor după interacţiunile din nucleu nu este încă clarificată. În prezenţa inhibitorilor sintezei ARN-ului şi proteinelor, 60 % din receptori par să "dispară" după interacţiunea cu es-

Scanned with OKEN Scanner

trogenii, ceea ce indică o cerinţă de noi sinteze. Restul de 40 % se pare că sunt "reciclaţi".

Numărul receptorilor pentru estrogeni din celulele ţesuturilor ţintă este afectat de alţi hormoni:

- Progesteronul scade numărul receptorilor pentru Estrogeni în tractul reproductiv, chiar în prezenţa unor concentraţii plasmatice înalte continui de Estrogeni (efectul este produs prin interferenţa cu noi sinteze ale receptorilor).

- Prolactina creşte numărul receptorilor pentru Estrogeni în glanda mamară şi în ficat, dar nu are efect asupra celor uterini.

Unul dintre principalele efecte ale estrogenilor asupra ADN-ului este inducţia sintezei receptorilor pentru Progesteron în celulele ţintă (uter, vagin, hipofiza anterioară, hipotalamus).

Efectele estrogenilor

- la pubertate determină maturarea organelor sexuale feminine interne şi externe, dezvoltarea stromei şi canalelor galactofore în glanda mamară, apariţia caracterelor sexuale secundare (calitatea pielii şi a părului, repartiţia părului pe corp, distribuţia de tip feminin a ţesutului adipos, particularităţi scheletice şi psihice, etc), iniţial stimulează creşterea în lungime a oaselor şi apoi o opresc definitiv prin calcificarea cartilajelor de creştere;

- stimulează proliferarea mucoasei uterine şi induc apariţia receptorilor pentru progesteron la nivelul acesteia;

- antagonizează resorbţia osului indusă de parathormon, fără să stimuleze formarea osului;

- menţin structura vasculară normală;

- reduc motilitatea intestinală şi influenţează absorbţia;

- stimulează sinteza unor proteine de transport şi o scad pe a altora;

- cresc coagulabilitatea sanguină;

- scad colesterolul plasmatic, dar cresc trigliceridele;

- au slabă acţiune anabolică.

Indicaţii:

- Ca terapie de substituţie în toate formele de insuficienţă ovariană şi în menopauză. Tratamentul de lungă durată se asociază cu progestativi pentru a realiza cicluri artificiale, evitându-se hiper-

Scanned with OKEN Scanner

plazia endometrului şi creşterea frecvenţei cancerului mucoasei uterine. Se administrează 21 zile estrogeni, progestativi în zilele 12-21, urmate de 7 zile pauză.

- La menopauză suprimă valurile de căldură, transpiraţia, vaginita atrofică, previn osteoporoza.
- Asocierea cu progestativi este indicată şi pentru inhibarea ovulaţiei, în cazuri de dismenoree rezistentă la alte tratamente şi pentru inhibarea ovarului producător de cantităţi crescute de androgeni.
- În cancerul de prostată se administrează în doze care inhibă eliberarea gonadotropinelor.
- În cancere de sân metastazate, dacă tumora are receptori pentru estrogeni.

Ca preparat se foloseşte Estriolul, 2-3 mg/zi. Este indicat în menopauză pentru tulburările atrofice (piele, vulvă, vagin, uretră, vezică urinară). Nu influenţează endometrul, metabolismul, iar efectele centrale sunt slabe. Nu are efecte adverse importante.

Analogi estrogenici

În general, terapia este făcută cu esterii şi derivaţii sterolici, rezistenţi la inactivarea hepatică sau cu derivaţi stilbenici. Se administrează pe cale orală: Etinil-estradiol; Dietilstilbestrol; Valerianat de estradiol; Cypionat de estradiol.

Efecte adverse:

- anorexie, greţuri, vărsături;
- congestie mamară;
- creşterea frecvenţei crizelor de migrenă;
- creşte frecvenţa crizelor de astm;
- creşte frecvenţa crizelor epileptice;
- colestază;
- hipertensiune;
- sângerări (în special în terapia menopauzei);
- creşte frecvenţa accidentelor tromboembolice;
- administrat singur creşte frecvenţa epitelioamelor endometrului;

Scanned with OKEN Scanner

- retenţie de sodiu, edeme.

Contraindicaţii:

- nu se administrează derivaţi de Stilben în sarcină. La o parte din copiii de sex feminin născuţi din mame astfel tratate, apar adenoze sau adenocarcinoame vaginale la pubertate.
- neoplasme estrogen dependente;
- sângerări genitale de natură necunoscută;
- insuficienţa hepatică;
- sarcina incipientă.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Etinil-estradiol** (Estinyl®, Feminone®, Etinilestradiol(+) se prezintă sub formă de tablete de 0,02; 0,05 şi 0,5 mg, pentru administrare pe cale orală. Dozele folosite sunt: 0,01-0,05 mg/zi.
* **Dietilstilbestrol** (Diethylstilbestrol, DES®) se prezintă sub formă de tablete de 1; 2,5 şi 5 mg şi sub formă de drajeuri cu resorbţie enterală, de 1,5 mg, pentru administrare pe cale orală. Dozele folosite sunt: 0,1-0,5 mg/zi.
* **Valerianat de estradiol** (Estradiol valerate in oil®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 10; 20 şi 40 mg/ml, pentru administrare i.m. Dozele folosite sunt de 2-20 mg, injectate la 2 săptămâni interval.
* **Cipionatul de estradiol** (Estradiol cypionate in oil®, Depo-Estradiol Cypionate®) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 1,5 mg/ml, pentru administrare i.m. Dozele folosite sunt de 2-5 mg, injectate la 3-4 săptămâni interval.
* **Preparate estrogenice conjugate** (Premarin®) se prezintă sub formă de tablete de 0,3; 0,625; 0,9; 1,25 şi 2,5 mg, pentru administrare pe cale orală; sub formă de soluţie, conţinând 25 mg/5 ml, pentru administrare i.m. şi i.v. şi sub formă de cremă, conţinând 0,625 mg/g cremă, pentru aplicare la nivelul mucoasei vaginale.
* **Estradiol** (Estrace®) se prezintă sub formă de tablete de 1 şi 2 mg, pentru administrare pe cale orală.
* **Quinestrol** (Estrovis®) se prezintă sub formă de tablete de 100 g, cu administrare pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

* **Estradiol transdermic** (Estraderm®) se administrează pe cale transdermică, sub formă de "patche"-uri, de 4 şi 8 mg.

Antiestrogeni

* **Tamoxifen** (Nolvadex®) este un inhibitor competitiv de estradiol la nivelul receptorilor şi este indicat în cancerele de sân, apărute în post-menopauză. Este un agent nesteroidic, administrabil pe cale orală. Timpul de înjumătăţire este de 7-14 ore. Este excretat predominant prin ficat. Condiţionat ca citrat în tablete de 10 mg substanţă activă, se administrează în doze de 10-20 mg x 2/zi. La 25% din paciente apar ca reacţii adverse: "valuri de căldură" cu roşeaţă, greţuri, vărsături.

* **Clomifen** (Clomid®) este un antagonist parţial, care are şi proprietatea de a stimula ovulaţia.

Se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare pe cale orală.

Stimulatori ai ovulaţiei

Aceşti compuşi sunt folosiţi pentru tratamentul sterilităţii datorate lipsei ovulaţiei (Clomifen-ul şi Gonadotrofinele umane de menopauză), sau datorate unor secreţii crescute de prolactină (Bromocriptină (Parlodel®)).

Gonadotrofinele umane de menopauză (menotropine, hMG), împreună cu gonadotrofina chorionică umană (hCG), sunt utilizate pentru:

- stimularea ovulaţiei la pacientele la care lipseşte ovulaţia, dar care au potenţial funcţional ovarian;
- inducerea ovulaţiei la pacientele cu hipopituitarism şi alte tulburări (deficite) în secreţia de gonadotrofine;
- amenoree sau cicluri anovulatorii, la pacientele la care tulburările ovulatorii sunt asociate cu galactoree sau hirsutism.

Preparatele cu hMG pot stimula spermatogeneza la bărbaţii cu deficienţă gonadotropică izolată. Ele pot fi asociate cu hCG.

Administrarea intermitentă, pulsatilă de Gn-RH este eficientă pentru inducerea ovulaţiei, la paciente cu amenoree hipotalamică.

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează o pompă peristaltică, care eliberează câte 1-10 g din acest hormon la fiecare 60-120 minute. Se obţine, astfel, un proces normal de control asupra dezvoltării foliculare, evitând complicaţiile apărute prin administrarea menotropinelor.

* **Citratul de Clomifen** (Clomid®) este un antiestrogen cu proprietăţi de agonist parţial. Se administrează pe cale orală, fiind rapid absorbit. Este excretat lent printr-un pool enterohepatic, la 5 zile după administrare. La om, el determină o creştere a secreţiei de gonadotropine şi estrogeni. Efectul farmacologic principal este stimularea ovulaţiei la femei cu amenoree şi alte tulburări ovulatorii. S-ar părea că stimularea ovulaţiei s-ar produce datorită faptului că el blochează o influenţă inhibitorie a estrogenilor la nivelul hipotalamusului şi creşte producţia de gonadotropine.

Doze: 100 mg/zi, 5 zile.

Reacţii adverse: căldură, roşeaţă, cefalee, constipaţie, reacţii alergice cutanate (reversibile şi de mică intensitate).

O serie de simptome, cum ar fi: greaţă, vertije, vărsături, creşterea tensiunii nervoase, depresie, oboseală, creştere ponderală, polakiurie, dureri la nivelul sânilor, au fost de asemenea observate, dar se pune problema dacă ele nu apar ca o asociere "normal" întâlnită în timpul ciclului menstrual. Incidenţa sarcinilor multiple este de 10 %, după administrarea acestui preparat.

Contraindicaţii: sarcină, paciente cu tumori ovariene, tulburări vizuale.

* **Bromocriptina** (Parlodel®), un alcaloid de ergot, acţionează prin legarea la receptorii dopaminergici, în glanda hipofiză, inhibând secreţia de prolactină. Se administrează la femei cu amenoree şi nivele crescute de prolactină. Nu se administrează la paciente care prezintă tumori "secretoare de prolactină".

Doze:2,5 mg x 2(3)/zi.

Progestativele şi anticoncepţionalele orale

Progesteronul este sintetizat în ovar, testicul, corticosuprarenală şi placentă, fiind secretat ca atare sau utilizat ca precursori pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru estrogeni, androgeni şi corticosteroizi. În faza proliferativă (foliculară) a ciclului, femeia produce câteva mg/zi, cu puţin mai mult decât bărbatul, care produce 1-5 mg/zi. În faza secretoare (luteală), corpul galben secretă 10-30 mg/zi, atingând nivelul maxim plasmatic în ziua a 21-a a ciclului. În sarcină, placenta secretă aproximativ 250 mg/zi.

Progesteronul este metabolizat în ficat în pregnandiol, glucuronidat la C_{20} şi eliminat prin urină.

Mecanism de acţiune:

Este similar cu cel al altor steroizi, implicând legarea la receptori specifici, cu sinteze de "ADN-direcţionat", ARNs şi sinteze proteice. Prezenţa unui număr adecvat de receptori pentru progesteron depinde de acţiunea primară a estrogenilor. Administrarea progesteronului determină o scădere atât a receptorilor pentru estrogeni, cât şi a receptorilor pentru progesteron, în tractul reproducător.

Efecte:

- Mucoasa uterină, dezvoltată de estrogeni în faza proliferativă, suferă sub influenţa progesteronului o dezvoltare caracteristică, numită faza secretoare, devenind capabilă să nideze oul şi să pastreze sarcina. Dacă sarcina nu se produce, la sfârşitul ciclului, nivelul plasmatic al progesteronului scade brusc, mucoasa uterină este eliminată în cursul menstrei, până la stratul bazal şi reâncepe un nou ciclu. Influenţează secreţia glandelor endocervicale. În glanda mamară, stimulează dezvoltarea alveolelor.
- Influenţează termoreglarea, metabolismul glucidic, respiraţia, antagonizează aldosteronul.
- În timpul sarcinii, progesteronul ar împiedica rejecţia imunitară a fătului, care este o grefă naturală, probabil prin inhibarea limfocitelor T.

Analogi

Se pot împărţi în:

1. Derivaţi care au şi acţiune masculinizantă asupra fătului femel; nu pot fi administraţi în timpul sarcinii, sunt puternici inhibi-

Scanned with OKEN Scanner

tori ai secreţiei de LH şi sunt mai mult folosiţi ca anticoncepţionale orale:

* Etiniltestosteron (Ethisteron®);
* Derivaţi de 19-nor-testosteron.

2. Derivaţi pentru administrare orală, cu acţiune pur progestativă:

* Acetatul de medroxi-progesteron;
* Etinilestrenol-ul (Orgametril®)

3. Derivaţi care se administrează în timpul sarcinii şi care cresc producţia placentară de progesteron şi de estrogeni:

* Allylestrenol-ul (Gestanon®, Alilestrenol(+)).

4. Esteri la C_{17} ai progesteronului, injectabili, cu acţiune prelungită:

* Caproatul de hidroxiprogesteron.

Indicaţii:

- suprimarea ovulaţiei şi a menstrei în dismenorei; endometrioză; hirsutism (când nu pot fi folosiţi estrogenii).
- insuficienţe absolute sau relative ale progesteronului, cu cicluri neregulate şi pierderi mari de sânge;
- hiperplazii glandulo-chistice;
- pentru obţinerea de cicluri artificiale în insuficienţe ovariene sau după menopauză.

Efecte adverse:

- sunt rare la administrare corect sincronizată cu ciclul;
- după doze mari, pot fi agravate: astmul bronşic, migrena, epilepsia;
- Etiniltestosteronul poate provoca masculinizare şi la femeia adultă.

Contraindicaţii:

- hepatită recentă în antecedente.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Caproatul de hidroxiprogesteron** (Hydroxyprogesterone caproate®, Delalutin®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 125 şi 250 mg/ml.
* **Levonorgestrel** (Norplant®) pentru administrare s.c. sub formă de implante (kit-uri pentru implante subcutanate: 6 capsule de câte 36 mg fiecare).
* **Acetat de medroxiprogesteron** (Provera®, Medroxiprogesteron(+)) se prezintă sub formă de tablete de 2,5; 5 şi 10 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 100 şi 400 mg/ml, pentru administrare i.m.
* **Megestrol** (Megestrol®, Megace®) se prezintă sub formă de tablete de 20 şi 40 mg, cu administrare orală.
* **Norethindrone** (Norlutin®) se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, cu administrare orală.
* **Acetat de noretindron** (Norlutate®, Aygestin®) se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, pentru administrare orală.
* **Progesteron** (Progesterone®, Progesteron(+)) se prezintă sub formă de soluţie uleioasă, conţinând 25; 50 şi 100 mg/ml, pentru administrare i.m.
* **Danazol** (Danocrin®) este un derivat izoxazolic de ethisteron (17-α-etinil-testosteron) cu activităţi progestaţionale şi androgenice. El inhibă la mijlocul ciclului excesul de LH şi FSH şi poate preveni în mod compensator creşterea LH-ului şi FSH-ului după castrarea animalelor de experienţă, dar nu scade semnificativ sau nu suprimă nivelele bazale de FSH sau LH la femeia normală.

Danazol-ul se leagă la receptorii pentru androgeni, progesteron şi glucocorticoizi şi poate transloca receptorul androgenic în nucleu pentru a iniţia sintezele ARN androgen-specifice. Nu se leagă de receptorii estrogenici, dar se poate lega de globulina de care se leagă hormonii sexuali (SHBG) şi de globulina de care se leagă hormonii GS (CBG). Inhibă enzima de clivare a colesterolului, 3-ß-hidroxi-steroid-dehidrogenaza, 17-α-hidroxi-steroid-dehidrogenaza, 17,21-liaza, 17-α-hidroxilaza, 11-ß-hidroxilaza şi 21-hidroxilaza, dar nu inhibă aromataza.

Danazol-ul este slab metabolizat la om, are timpul de înjumătăţire de 15 ore. Realizează nivele circulante stabile, când este

Scanned with OKEN Scanner

administrat de două ori pe zi. S-a găsit în concentraţii mari în ficat, corticosuprarenale şi rinichi. Este excretat prin materii fecale şi urină.

Danazol-ul este folosit ca un inhibitor al funcţiilor gonadale şi în tratamentul endometriozelor.

Dozele recomandate sunt: 600 mg/zi. După o lună, doza se scade la 400 mg/zi, iar după două luni, la 200 mg/zi.

Danazol-ul se prezintă sub formă de capsule de 50, 100 şi 200 mg, pentru administrare pe cale orală.

A mai fost utilizat în tratamentul bolilor fibrochistice ale sânului, pentru ameliorarea durerilor puternice ale sânilor în timpul ciclului. Studii preliminare arată posibilitatea utilizării lui în tratamentul bolilor hematologice, cuprinzând hemofilia, boala Christmas, purpura trombocitopenică idiopatică.

Efecte secundare: creştere ponderală, scăderea volumului sânilor, acnee, îngroşarea vocii, cefalee, senzaţie de căldură, modificări ale libidoului, crampe musculare. La apariţia acestor efecte se întrerupe tratamentul.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- alăptare;
- precauţie, în afecţiunile hepatice.

Alţi hormoni ovarieni:

Relaxina este un polipeptid extras din ovar. Se găseşte în ovar, placentă, uter şi sânge.

Relaxina creşte sinteza glicogenului şi reţine apa în miometru, scade contractilitatea uterină.

Rolul fiziologic al acestor hormoni nu a fost stabilit.

Nivelele Relaxinei sunt crescute imediat după revărsarea de LH în timpul menstruaţiei.

Indicaţii:

- paciente cu dismenoree;
- travaliu prematur;
- travaliu prelungit.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea terapeutică a acestui hormon nu a fost încă elucidată.

CONTRACEPŢIA HORMONALĂ

Indicaţiile contracepţiei hormonale sunt:

1. anticoncepţia;
2. planificarea familiei;
3. endometrioză;
4. dismenoree;
5. mastoze;
6. chisturi ovariene (funcţionale);
7. afecţiuni cu transmitere ereditară;
8. infecţii ce se transmit la făt (sifilis);
9. boli la care adăugarea unei sarcini, pune în pericol viaţa mamei (cardiopatii) sau îi scad supravieţuirea (cancer).

Anticoncepţionalele orale sunt medicamente hormonale cu acţiune reversibilă.

Se disting mai multe mecanisme de acţiune:

1. Inhibarea ovulaţiei: se realizează cu asocieri de estrogen cu progestativ, administrat zilnic, între zilele 5-24 ale ciclului. În trecut, s-a folosit şi administrarea secvenţială, estrogeni în prima parte a ciclului şi progesteron în partea a doua.
2. Producerea unor modificări ale endometrului, mucusului cervical, ale secreţiei şi motilităţii trompelor, cu menţinerea ovulaţiei: se realizează prin administrare continuă de progestativ.
3. Doze mari de Dietilstilbestrol, 25 mg x 2/zi, timp de 5 zile, începând cu maximum 72 ore după contactul sexual. Este o terapie de excepţie, din cauza efectelor adverse, între care şi efectele teratogene.

Efectele adverse ale anticoncepţionalelor orale sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- cresc saturaţia colesterolului în bilă crescând astfel frecvenţa calculozelor biliare;
- cresc trigliceridele;
- măresc secreţia de insulină;
- stări depresive sau iritabilitate crescută;
- monoterapia cu gestagen produce sângerare, la intervale de timp neregulate;
- creştere în greutate, mai ales la folosirea progestativelor cu acţiuni androgene;
- hirsutism, acnee, hiper pigmentaţia pielii;
- la un mic procent de cazuri, amenoreea persistă multă vreme după oprirea tratamentului;
- accidente trombo-embolice cu o frecvenţă proporţională cu cantitatea de estrogen a preparatelor folosite;
- infarcte de miocard, mai frecvente la fumătoare;
- ictere colestatice, după preparatele ce conţin progestative etc..

Efectele adverse sunt numeroase, dar ele sunt foarte rare, în special la femeile sub 35 de ani, nefumătoare.

Contraindicaţii:
- sarcină;
- avort iminent;
- tumori hormono-dependente;
- boli trombo-embolice.

Precauţii:
- insuficienţă hepatică;
- afecţiuni trombo-embolice în antecedente.

Preparate:

1. Preparatele moderne conţin asocieri de doze mici de estrogen şi progestativi. De exemplu:

* **Mestranol** 0,05-0,10 mg sau Etinilestradiol 0,02-0,05 mg + Noretisteron (Norethindron) 0,4-2 mg sau d-l-Norgestrel 0,3-0,5 mg. Astfel, preparatul **Non-Ovlon®** conţine Etinilestradiol 0,05 mg + Acetat de Noretisteron 1 mg, pentru un drajeu.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste preparate prezintă un singur tip de combinaţie între estrogen şi progestative; sunt preparate cu "administrare monofazică".

Există preparate care conţin două tipuri de combinaţii între estrogen şi progestativ; sunt preparate cu "administrare bifazică":

* **Ortho-Novum 10/11®**:
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 0,5 mg, pentru administrare între zilele 1-10 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 1 mg, pentru administrare între zilele 11-21 ale ciclului.

De asemenea, există preparate care conţin trei tipuri de combinaţii între estrogen şi progestativ; sunt preparate cu "administrare trifazică":

* **Triphasil®**:
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,03 mg + L-Norgestrel 0,05 mg, pentru administrare în zilele 1-6 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,04 mg + L-Norgestrel 0,075 mg, pentru administrare în zilele 7-11 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,03 mg + L-Norgestrel 0,125 mg, pentru administrare în zilele 12-21 ale ciclului.
* **Ortho-Novum 7/7/7®**:
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 0,5 mg, pentru administrare în zilele 1-7 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 0,75 mg, pentru administrare în zilele 8-14 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 1 mg, pentru administrare în zilele 15-21 ale ciclului.
* **Tri-Norinyl®**:
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 0,5 mg, pentru administrare în zilele 1-7 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 1 mg, pentru administrare în zilele 8-16 ale ciclului;
  - tablete conţinând Etinilestradiol 0,035 mg + Norethindrone 0,5 mg, pentru administrare în zilele 17-21 ale ciclului.

2. Contraceptivele orale pot conţine exclusiv progestativi, ca, de exemplu:

* **Micronor®**: conţine Noretisteron 0,35 mg;

Scanned with OKEN Scanner

* **Ovrette®**: conţine d-l-Norgestrel 0,075 mg.
* **Nor-QD®**: conţine Norethindrone 0,35 mg.

Există şi preparate care conţin progestative şi se administrează sub formă de implante subcutane, cum ar fi, de exemplu:

* **Norplant®**: conţine L-Norgestrel (6 tuburi a câte 36 mg fiecare).

Contracepţia hormonală la bărbaţi

Se poate realiza prin mai multe procedee:

- Doze variate de androgeni, incluzând Testosteron şi Enantat de testosteron, în doze de 400 mg/lună, ar produce azoospermie la mai puţin de 1/2 dintre pacienţii trataţi. Pot apare reacţii adverse minore: ginecomastia şi acneea.

- Androgenii în combinaţie cu un progestativ, cum ar fi Depo-medroxiprogesteronul acetat, nu s-au dovedit eficienţi.

- Cyproteron-ul acetat, un puternic agent cu acţiune progesteronică, produce, de asemenea, oligospermie, dar nu este sigur contraceptiv.

- **Gossypol** este folosit pe cale extensivă în China. Este un derivat obţinut din sămânţa de bumbac:

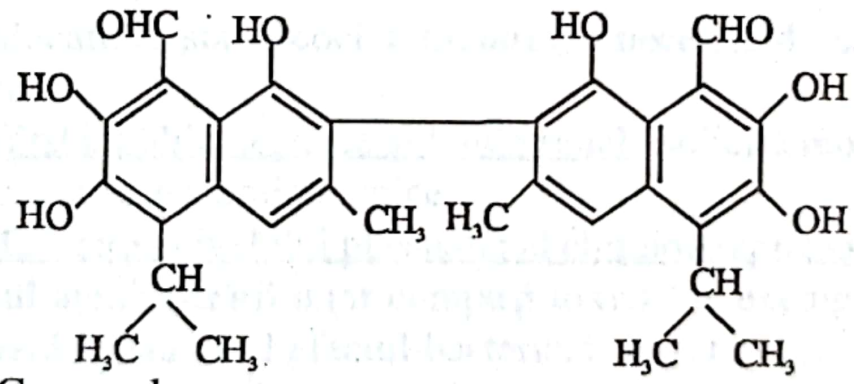


Fig. 187. Gossypol

Acest compus distruge elementele epiteliului seminifer, dar nu alterează funcţia endocrină a testicului.

Un mare număr de bărbaţi a fost tratat cu 20 mg/zi Gossypol sau Acetat de Gossypol, timp de 2 luni, folosind ca doză de întreţinere 60 mg/săptămână. După această schemă de tratament, 99% din bărbaţii trataţi au produs spermă cu o concentraţie de 4 milioane spermatozoizi/ml. Date preliminarii indică faptul că folosirea administrării discontinue a Gossypol-ului este mai bună,

Scanned with OKEN Scanner

decât administrarea continuă şi se poate folosi pentru perioade mai mari, de peste doi ani. Efectul secundar major este hipokaliemia. De asemenea, pot apare paralizii tranzitorii.

Scanned with OKEN Scanner

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

CARACTERISTICI DE FARMACOCINETICĂ ALE CHIMIOTERAPICELOR

Regulile generale ale farmacocineticii sunt valabile, cu următoarele particularităţi:

1. Calea cea mai avantajoasă de administrare este calea orală, atunci când este posibilă. În infecţiile grave se preferă injectarea (pentru a realiza concentraţii superioare în organism). La bolnavii în colaps se preferă calea i.v. este necesară menţinerea constantă a concentraţiei inhibitorii (CI) în ţesuturile infectate, dar această condiţie este absolut obligatorie numai în anumite infecţii şi pentru chimioterapicele bacteriostatice.

2. Durata tratamentului este în funcţie de situaţie. De exemplu:

- sunt cazuri de cistite care necesită o singură doză de Amoxicilină;
- endocardita stafilococică (*S.aureus*) necesită 4 săptămâni de tratament.

3. Vârsta, bolile hepatice şi bolile renale solicită modificarea dozelor pentru unele chimioterapice.

4. Măsurarea nivelului plasmatic al chimioterapicelor e necesară în cazul administrării unor compuşi toxici (de exemplu, unele aminoglicozide), sau când efectul bactericid nu este adecvat (de exemplu, în endocardite şi bacteriemii cu germeni Gram(-)). Determinarea se face prin metode microbiologice.

5. Capacitatea de legare a chimioterapicelor de proteinele plasmatice determină proporţia formei libere active. Ea e importantă pentru măsura în care medicamentul filtrează glomerular şi, în parte, pentru timpul de înjumătăţire plasmatic. Deoarece forma legată nu este difuzibilă, hemodializa extracorporeală sau dializa peritoneală sunt puţin eficace în cazul chimioterapicelor care se leagă în proporţie mare de proteine (de ex.: Cloxacilina şi Dicloxacilina, Doxiciclina, Minociclina, Lincomicina şi Clindamicina).

Scanned with OKEN Scanner

6. Cinetica chimioterapicelor, îndeosebi epurarea, poate fi modificată la bolnavii cu insuficienţă hepatică. Astfel, Cloramfenicolul, care este predominent epurat prin metabolizare în ficat, prezintă un clearance scăzut şi un timp de înjumătăţire crescut la bolnavii cu ciroză şi hepatită cronică. Acestea fac necesară ajustarea dozelor, pentru a evita nivele plasmatice prea mari, cauză de deprimare toxică a măduvei hematopoietice. Epurarea Rifampicinei este, de asemenea, diminuată, cu creşterea concentraţiei plasmatice şi posibilitatea creşterii bilirubinei (prin împiedicarea excreţiei biliare a pigmentului). Alte chimioterapice a căror epurare este interferată de insuficienţa hepatică, dar fără risc toxic semnificativ, sunt:

- Clindamicina;
- Lincomicina;
- Ampicilina;
- Nafcilina;
- Isoniazida.

Ampicilina şi Nafcilina se elimină în proporţie mare prin bilă.

Insuficienţa renală scade clearance-ul, creşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi creşte concentraţia plasmatică a chimioterapicelor care sunt epurate predominant prin eliminare renală. Când e cazul, doza trebuie ajustată în funcţie de clearance-ul creatininei sau faţă de creatininemie. Pentru aceasta se consultă tabele cu date farmacocinetice sau nomograme speciale pentru grupa de chimioterapice.

Trebuie acordată o grijă deosebită pentru:

- Aminoglicozide;
- Polimixină;
- Vancomicină.

Majoritatea tetraciclinelor trebuie evitate la bolnavii cu insuficienţă renală, deoarece, acumulate în concentraţii mari, cresc uremia, prin favorizarea catabolismului proteic.

Toate aceste antibiotice trebuie administrate în doze mai mici la persoanele mai în vârstă, unde, datorită modificărilor vasculare, apare o scădere a funcţiilor renale cu 30-40% (creatininemia menţinându-se normală, prin formarea sa redusă).

7. Folosirea chimioterapicelor în cursul sarcinii pune probleme deosebite. În general, se recomandă prudenţă atât la femeia

Scanned with OKEN Scanner

gravidă, cât şi la nou-născut. Penicilinele şi Cefalosporinele realizează concentraţii mari la nivelul fătului, dar sunt, de regulă, lipsite de efecte adverse (cu excepţia alergiilor).

8. Un element important priveşte concentraţiile active în ţesutul infectat. Când mecanismele de apărare sunt integre, sunt suficiente niveluri de chimioterapice relativ mici care să intoxice bacteriile atât cât ele să devină vulnerabile. Când mecanismele de apărare sunt deficitare, e nevoie de concentraţii mai mari, ceea ce e simplu de realizat pentru chimioterapicele cu toxicitate minimă faţă de organismul gazdă (de exemplu, Penicilina G), dar poate pune probleme deosebite în cazul celor cu toxicitate maximă (de exemplu, aminoglicozidele).

9. Accesul substanţelor active la nivelul infecţiei este o altă condiţie a eficacităţii. Infecţiile ţesuturilor prost vascularizate sunt greu de tratat şi impun administrarea de doze mari. Multe chimioterapice pătrund cu dificultate în meninge, în ochi sau în prostată. Cefalosporinele clasice, de exemplu, nu sunt adecvate pentru tratamentul meningitelor, deoarece nu pot realiza concentraţii bactericide în LCR, în schimb Cloramfenicolul pătrunde bine prin meninge, chiar când sunt inflamate. Osteomielita stafilococică răspunde bine la Clindamicină sau la Peniciline antistafilococice, care pătrund bine în oase. Ampicilina este preferată în infecţiile biliare (se concentrează în căile biliare).

Uneori e importantă pătrunderea chimioterapicului în celule, unele bacterii (bacilul Koch, *Brucella*, *Legionella*) supravieţuind bine în fagocite. În această situaţie se utilizează Rifampicina (afectează germenii intracelulari).

10. Anumite caracteristici sau condiţii locale ale ţesutului infectat pot fi importante pentru activitatea chimioterapică. Astfel, Penicilina G este uneori ineficace faţă de streptococii sensibili, când coexistă local stafilococi secretori de penicilinază, care inactivează antibioticul.

Eficacitatea Aminoglicozidelor este diminuată de prezenţa puroiului (moleculele de antibiotic sunt inactivate prin legarea de acizii nucleici rezultaţi din distrugerea celulară), când pH-ul este acid şi în condiţii de anaerobioză, ceea ce se întâmplă în condiţiile abceselor voluminoase.

Scanned with OKEN Scanner

Mediul acid în urină micşorează eficacitatea Aminiglicozidelor, Eritromicinei şi Clindamicinei, dar o favorizează pe cea a Tetraciclinelor şi Nitrofurantoinului.

Curăţirea ţesuturilor necrozate, drenarea abceselor, îndepărtarea unor corpuri străine infectate, sunt măsuri adjuvante în antibioterapie (unde este cazul).

Criterii de alegere a unui antibiotic

În alegerea unui chimioterapic (antibiotic) trebuie să se ţină seama de următoarele aspecte:

1. Particularităţi ale farmacocineticii:

1.1. absorbţia, condiţionată de calitatea antibioticului şi starea tubului digestiv;

1.2. concentraţia serică, care depinde de absorbţie, doză, ritm de administrare, difuziune în ţesuturi, viteza de eliminare ş.a.

1.3. timpul de înjumătăţire (durata în ore în care concentraţia serică scade la jumătate) şi, deci, ritmul de administrare;

1.4. difuziunea în ţesuturi, mai bună în organele inflamate, prin afluxul sanguin crescut; difuzează mai bine chimioterapicele cu GM mică, liposolubile şi ionizabile;

1.5. metabolizarea la nivelul ficatului şi starea funcţională şi de maturare a acestuia;

1.6. excreţia (renală şi hepatică) şi forma de eliminare (activă sau inactivă).

2. Spectrul de acţiune.

3. Rezistenţa, teste "in vitro" (antibiograma).

4. Stări fiziologice deosebite: nou-născut, adult, sarcină, bătrâni.

5. Accesul substanţei respective la locul infecţiei.

6. Condiţiile locale ale ţesutului infectat.

7. Acţiunea bactericidă sau bacteriostatică a antibioticului respectiv.

Antibioticele şi alte chimioterapice nu se administrează profilactic, decât în următoarele situaţii:

A. Indicaţii absolute:

- la copii;

- la persoane în vârstă;
- înainte de intervenţii chirurgicale pe intestin sau în intervenţii chirurgicale pentru anexite cronice şi protecţie cu antibiotice în timpul intervenţiei chirurgicale la persoane cu antecedente;
- prevenirea suprainfecţiilor cu *Stafilococcus aureus* la persoane cu valvulopatii (prevenirea endocarditei bacteriene);
- persoane tarate (cu boli cronice sau imunodeprimate);
- profilaxia reumatismului articular acut.

B. Indicaţii relative:
- profilaxia scarlatinei (Penicilină, la contacţi);
- profilaxia meningitei meningococice;
- chimiosupresia dirijată, în perioada de incubaţie a unor boli bacteriene (tuse convulsivă, TBC, sifilis).

Asociaţii de antibiotice

Indicaţii:
1. Infecţii mixte
2. Infecţii grave cu germeni neidentificaţi
3. Când există o tendinţă mare la rezistenţă microbiană
4. În tratamente de durată

Avantaje:
1. Lărgirea spectrului de acţiune
2. Creşterea eficienţei
3. Întârzierea apariţiei rezistenţei

Nu se asociază:
- bacteriostatice cu bactericide (pot exista relaţii de antagonism);
- aminoglicozide cu polimixine (risc crescut de oto- şi nefrotoxicitate);
- penicilinele în doze mari şi cefalosporinele nefrotoxice, cu gentamicina sau kanamicina, care sunt tot nefrotoxice.

CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ALE ANTIBIOTICELOR ŞI ALE ALTOR CHIMIOTERAPICE

Un medicament antimicrobian ideal exercită acţiune toxică selectivă (este toxic pentru un parazit, fără a fi toxic pentru gazdă).

Scanned with OKEN Scanner

De foarte multe ori, selectivitatea toxicităţii este relativă şi nu absolută (medicamentul poate "leza" un parazit, într-o concentraţie care poate fi tolerată de gazdă). Selectivitatea toxicităţii este determinată de existenţa unui receptor specific, care leagă reversibil medicamentul sau de posibilitatea medicamentului de a inhiba procese biochimice, care sunt esenţiale pentru parazit, dar nu şi pentru gazdă. Pentru majoritatea medicamentelor antimicrobiene, mecanismul de acţiune nu este complet cunoscut.

În general, se pot totuşi distinge următoarele mecanisme de acţiune:

1. Inhibarea sintezei peretelui celular bacterian:
   - Bacitracina;
   - Cefalosporinele;
   - Cicloserinele;
   - Penicilinele;
   - Ristocetina;
   - Vancomicina.
2. Inhibarea funcţiei membranei celulare ("membranei plasmatice") bacteriene:
   - Amphotericina B;
   - Colistinul;
   - Imidazolii;
   - Nistatinul;
   - Polimixinele.
3. Inhibarea sintezelor proteice:
   a. inhibarea sintezei proteice bacteriene:

- Cloramfenicolul;
- Eritromicinele;
- Lincomicinele;
- Tetraciclinele;
- Nitrofuranii.

   b. citire eronată a codului genetic:

- Aminoglicozidele:

* Amikacina;
* Gentamicina;
* Kanamicina;
* Neomicina;
* Streptomicina;

Scanned with OKEN Scanner

* Tobramicina etc.

4. Inhibarea sintezelor acizilor nucleici bacterieni ADN, ARN:
- 4- şi 8- aminochinolone;
- Chinina;
- Coloranţii acridinici;
- Rifampicina.

5. Acţiune la alte nivele ale lanţului metabolic bacterian sau parazitar:
- Sulfamidele;
- Trimetoprim-ul;
- Pyrimethamina (antimalaric);
- Proguanil-ul (antimalaric).

Medicamentele antimicrobiene din prima grupă inhibă biosinteza peretelui bacterian, interferând cu diferite etape ale formării unui polimer glicopeptidic din structura acestuia. Astfel, bacteriile nu mai pot face faţă variaţiilor osmotice ale mediului ambiant (mediul intracelular al microorganismelor este hiperton), producându-se liza şi moartea celulară. În anumite condiţii, un număr mic de microorganisme pot persista sub formă de protoplaşti sferici, lipsiţi de perete. Antibioticele cu acest mecanism de acţiune sunt active numai în timpul diviziunii celulare - acţiune degenerativ bactericidă. Sunt inactive asupra germenilor în repaus şi asupra micoplasmelor.

Medicamentele antimicrobiene din grupa a 2-a au proprietăţi "detergente": lezează membrana plasmatică a unor bacterii, care, astfel, pierd în mediul extracelular (extracelular, faţă de celula bacteriană) constituenţi importanţi şi mor. Asfel acţioneaza Polimixinele. Antifungicele polienice (Amphotericina B, Nistatinul) formează complexe cu anumiţi steroizi din structura membranei unor ciuperci. Rezultă permeabilizarea membranară, cu pierdere de ioni, aminoacizi şi alte componente, determinând acestor substanţe proprietăţi fungistatice şi fungicide (la concentraţii mari). Acţiunea se poate realiza şi în perioada de "repaus bacterian".

Medicamentele antimicrobiene din grupa a 3-a pot determina o citire eronată a codului genetic (de exemplu, Aminoglicozidele) sau determină inhibarea propriu-zisă a sintezei proteice bacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

Blocarea sau modificarea formării proteinelor determină acţiunea bacteriostatică sau bactericidă, în funcţie de gravitatea perturbării metabolice. Efectul nu depinde de multiplicarea bacteriilor, dar este necesar un metabolism activ bacterian, pentru ca ele să fie sensibile la acest tip de intervenţie toxică exogenă.

Acţiunea antimicrobiană poate fi de tip bactericid sau bacteriostatic.

1. Acţiunea bactericidă constă în intoxicarea ireversibilă letală a germenilor microbieni la concentraţii minime inhibitorii (CMI) sau la concentraţii ceva mai mari de chimioterapice. Efectul se instalează în 2-3 ore (câteodata, până la 6 ore), corespunzător la cca. 6-10 generaţii de germeni, timp în care inoculul bacterian se reduce cu mai mult de 99,9 %.

Se descrie o acţiune bactericidă absolută, care interesează germenii chiar când sunt în repaus (de exemplu, Polimixinele) şi o acţiune degenerativ-bactericidă, operantă numai asupra germenilor în proliferare, cu metabolism activ (de exemplu, Penicilinele, Cefalosporinele).

Antibiotice bactericide sunt:
- Penicilinele;
- Cefalosporinele;
- Aminoglicozidele;
- Rifampicina;
- Polimixinele;
- Bacitracina.

2. Acţiunea bacteriostatică constă în inhibarea multiplicării germenilor. Aceştia pot fi omorâţi "în vivo", prin intervenţia mecanismelor de apărare ale organismului.

Antibiotice bacteriostatice sunt:
- Tetraciclinele;
- Cloramfenicolul;
- Eritromicina;
- Clindamicina.

Sulfonamidele prezintă, de asemenea, acţiune bacteriostatică.

Scanned with OKEN Scanner

Spectrul de acţiune antibacteriană

Prin definiţie, spectrul de acţiune antibacteriană reprezintă numărul de specii de germeni sensibili la un antibiotic.

Spectrul de acţiune antibacteriană poate fi:

1. îngust:

1.1. de tip "penicilină" (acţionează împotriva cocilor Gram(+) şi Gram(-), bacili Gram(+), spirochete);

1.2. de tip "streptomicină"(acţionează pe coci Gram(+) şi Gram(-), bacili Gram(-));

2. larg:

2.1. de tip "tetracicline" (acţionează pe coci şi bacili Gram(+) şi Gram(-), rickettssii, chlamidii şi protozoare).

Există chimioterapice care acţioneaza numai asupra unui anumit tip de germeni (de exemplu, Isoniazida, cu acţiune asupra bacilului Koch). Spectrul de acţiune antibacteriană se determină "in vitro", prin metoda antibiogramei.

Rezistenţa bacteriilor la antibiotice

Rezistenţa poate fi naturală sau dobândită. Semnificaţia rezistenţei este relativă: se consideră insensibile la un chimioterapic, microorganismele pentru care concentraţia de chimioterapic realizată la nivelul locului de acţiune, "in vivo", este inferioară CMI determinate "in vitro". În această situaţie, germenii patogeni nu pot fi "intoxicaţi la nivelul macroorganismului şi infecţia nu poate fi controlată prin tratament specific.

Rezistenţa naturală, care caracterizează bacteriile din afara spectrului de acţiune al chimioterapicului (aşa cum acesta a fost stabilit iniţial), este un fenomen "fixat" genetic, aparţinând anumitor tulpini sau specii microbiene. Exemple:

- rezistenţa relativă a bacililor Gram(-) faţă de Penicilina G;
- rezistenţa bacteriilor faţă de antibiotice antifungice cu structură polienică etc.

Rezistenţa dobândită este câştigată de către bacterii, de obicei sensibile, prin mai multe mecanisme posibile:

a. prin mutaţii, transmise vertical prin cromosomi (este consecinţa unei antibioterapii incorecte);

Scanned with OKEN Scanner

b. prin transfer (plasmidic sau extracromosomial) de factor R (de rezistenţă), factor aflat în plasmide, adică porţiuni de material genetic situate în citoplasma bacteriană şi care se transmit orizontal ("infecţios"), între diferite specii bacteriene sau vertical ("genetic") la bacteriile descendente ale aceleiaşi specii;

c. prin fabricarea de enzime litice, de exemplu, beta-lactamaze produse de *S.aureus*;

d. prin adaptare în cursul antibioterapiei.

Rezistenţa se dezvoltă rapid (la Rifampicină, Lincomicină şi Eritromicină) sau lent (la beta-lactamine, Aminoglicozide şi antibiotice cu spectru larg).

e. prin modificarea permeabilităţii membranare a bacteriilor la un medicament:

e.1. tetraciclinele se acumulează în bacteriile susceptibile, prin transport activ transmembranar; la bacteriile rezistente, scade acest mecanism;

e.2. rezistenţa la Polimixine;

e.3. streptococii au o barieră naturală împotriva Aminoglicozidelor, care poate fi parţial învinsă prin prezenţa simultană a unui alt medicament activ asupra peretelui celular, de exemplu, o Penicilină;

e.4. Rezistenţa la Amikacină şi la alte câteva Aminoglicozide.

Se poate preveni apariţia rezistenţei prin: administrări corecte, în doze suficiente ale antibioticelor, urmărirea terapiei, evitarea autotratamentelor.

Reacţii adverse ale chimioterapicelor

Toxice: interesează de obicei numai un anumit ţesut sau organ:

- Aminoglicozidele sunt oto- şi nefrotoxice;
- Polimixinele, unele Cefalosporine (Cefaloridina®) şi Meticilina sunt nefrotoxice;
- Tetraciclinele şi Eritromicina pot fi toxice pentru ficat;
- Cloramfenicolul este toxic pentru hematopoeză;
- Penicilinele în doze mari şi Polimixinele sunt neurotoxice etc.

Antibiotice cu acelaşi tropism toxic nu trebuie asociate între ele.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile alergice sunt mai frecvente la Penicilină şi Sulfonamide (reacţii alergice prin mecanism imunologic de tip I şi tip III).

Complicaţii de ordin biologic:

a. disbacteriile intestinale (prin administrarea îndelungată de antibiotice cu spectru larg, pe cale orală);

b. suprainfecţiile cu germeni rezistenţi (stafilococii intestinale grave, candidoze, uneori generalizate; sunt frecvente în cazul folosirii abuzive a antibioticelor cu spectru larg).

Reacţia Herxheimer: de exemplu, în terapia în "schemă largă" cu Cloramfenicol a febrei tifoide; terapia sifilisului cu Penicilină în doze mari, de la începutul tratamentului. Reacţia Herxheimer constă în distrugerea masivă a germenilor Gram(-), cu eliberarea masivă de endotoxine şi inducerea şocului endotoxinic.

Generalităţi despre agenţii chimioterapici

Prin agenţi chimioterapici se înţeleg substanţe cu structură chimică bine definită, de origine biologică, de semisinteză sau sinteză chimică, care pot fi utilizate în terapia antiinfecţioasă.

Până nu demult, o serie de autori făceau o distincţie netă între antibiotice şi chimioterapice, considerând antibioticele substanţe de origine biologică, iar chimioterapicele substanţe obţinute prin sinteze chimice, ambele categorii folosite în terapia antiinfecţioasă. În prezent, însă, este binecunoscut faptul că şi o serie de antibiotice pot fi obţinute prin semisinteză sau sinteză chimică. De asemenea, ambele grupe de substanţe sunt bine definite din punct de vedere al structurii chimice, se utilizează în aceleaşi forme de prezentare (fiole, drajeuri, comprimate), se prescriu aproximativ în aceleaşi doze, la aceleaşi intervale de timp şi pe aceleaşi căi de administrare.

Din aceste considerente, ne vom încadra în grupul autorilor care clasifică antibioticele ca un grup al agenţilor chimioterapici.

O distincţie clară era, de asemenea, făcută între antiseptice şi chimioterapice. Ori, există în momentul de faţă antiseptice care acţionează la suprafaţa organismului, dar şi antiseptice care pot fi administrate pe cale orală sau pe cale parenterală. De aceea, venim

Scanned with OKEN Scanner

în sprijinul afirmaţiei că şi antisepticele pot fi considerate un grup al agenţilor chimioterapici.

În concluzie, ţinând cont de agentul infecţios asupra cărora acţionează şi/sau de structura chimică a preparatelor respective, agenţii chimioterapici pot fi clasificaţi în următoarele grupe:

1. antiseptice şi dezinfectante;
2. sulfamide;
3. antibiotice;
4. antivirale;
5. antifungice;
6. antiparazitare:
6.1. antihelmintice;
6.2. trichomonicide;
6.3. antiamoebiene;
6.4. antimalarice;
7. substanţe anticanceroase.

ANTISEPTICE SI DEZINFECTANTE

Antisepticele şi dezinfectantele prezintă următoarele caracteristici:

1. nu prezintă selectivitate în acţiune;
2. în funcţie de concentraţie, unele substanţe din acest grup pot prezenta proprietăţi fie antiseptice, fie dezinfectante;
3. acţiunea lor este dependentă de timpul de contact dintre substanţă şi agentul microbian, de temperatura mediului şi de concentraţia substanţei etc;
4. trebuie să fie stabile chimic (pentru a fi letale pentru bacterii, chiar şi la diluţii mari);
5. nu trebuie să fie iritante, să nu păteze, să nu degradeze suprafeţele, să nu fie urât mirositoare;
6. să fie active şi în prezenţa altor proteine străine;
7. să aibă un preţ convenabil.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele existente prezintă doar parţial calităţile enumerate mai sus pentru un bun antiseptic/dezinfectant.

Prin dezinfectant se înţelege o substanţă înzestrată cu proprietatea de a omorâ microorganismele din mediul din afara organismului. Antisepticele cuprind substanţe care posedă proprietatea, manifestată atât "in vivo", cât şi "in vitro", de a inhiba creşterea bacteriilor (pot acţiona atât pe suprafaţa, cât şi în interiorul organismului).

1. Alcoolii

1.1. **Alcoolii alifatici** au acţiune antimicrobiană în diferite grade, prin precipitarea proteinelor.

Ethanolul (alcoolul etilic) în concentraţie de 70% este bactericid în 1-2 minute, la 30°C, dar mai puţin eficient la concentraţii mai joase sau mai înalte. Alcoolul etilic în concentraţie de 70% şi alcoolul izopropilic (izopropanolul) sunt în prezent dezinfectantele generale cele mai satisfăcătoare pentru suprafeţele cutanate. Ele pot fi utilizate pentru sterilizarea instrumentelor, dar nu au efect asupra sporilor. Aerosolii cu alcool 70% (cu picături de 1 micrometru diametru) sunt utili pentru dezinfectarea aparatelor de respiraţie artificială.

1.2. **Propilen-glicolul** şi alţi **glicoli** au fost utilizaţi sub formă de vapori pentru dezinfectarea aerului. Pentru a realiza o bună acţiune antimicrobiană, este necesar controlul exact al umidităţii. Vaporii de glicoli sunt, totuşi, rar utilizaţi în prezent.

2. Aldehidele

2.1. **Formaldehida** în concentraţie de 1-10% distruge microorganismele şi sporii, în 1-6 ore. Acţionează prin combinare cu proteinele şi precipitarea lor. Este iritantă pentru ţesuturi, dar utilă ca dezinfectant pentru instrumente. Soluţia de formaldehidă cu alcool metilic obţinut prin polimerizare (**U.S.P.**, conţine 37% formaldehidă), este cunoscută şi sub numele de **Formalină**. Formalina mai poate fi utilizată pentru dezinfectarea localurilor şi la conservarea

Scanned with OKEN Scanner

pieselor anatomice. Intră în compoziţia diverselor paste utilizate în stomatologie, împreună cu oxid de zinc, tiniol, glicerină şi cocaină.

2.2. **Glutaraldehida**, sub formă de soluţie alcalină 2% în izopropanol 70% (pH=7,5-8,5), serveşte ca lichid dezinfectant pentru instrumentele optice şi alte instrumente, precum şi pentru conservarea pieselor anatomice. Distruge microorganismele în 10 minute şi sporii în 3-10 ore. Este însă o soluţie instabilă şi iritantă pentru ţesuturi.

3. Acizii

Unii acizi anorganici pot fi utilizaţi pentru cauterizarea ţesuturilor. Deşi aceste substanţe sunt agenţi antimicrobieni eficienţi, efectele lor distructive asupra ţesuturilor impun precauţii în utilizarea lor.

3.1. **Acidul boric**, în soluţie apoasă 5% sau sub formă de pudră, poate fi aplicat pe diferite leziuni cutanate, având efect antimicrobian. Totuşi, toxicitatea acidului boric absorbit este mare, în special la copii şi utilizarea lui este limitată, uneori neavizată. Efectele toxice se manifestă după administrarea de durată, prin: dureri, hipotensiune arterială, hipertermie şi chiar convulsii.

3.2. **Acidul benzoic** 0,1% este folosit drept conservant pentru alimente. Esteri ai acidului benzoic ("parabens") sunt utilizaţi drept conservanţi antimicrobieni ai unor alte medicamente.

3.3. **Acidul acetic** 1%, poate fi utilizat în pansamentele plăgilor chirurgicale, ca agent antimicrobian local. În concentraţie de 0,25%, este utilizat pentru irigaţii ale urechii şi ale tractului urinar inferior. Poate fi utilizat de asemenea, în cateterele "in situ" şi în drenajele prin sistem închis ale aparatului urinar. Este în mod deosebit activ împotriva bacteriilor aerobe Gram(-) (de exemplu, specii de *Pseudomonas*).

3.4. **Acidul salicilic** şi 3.5. **Acidul undecilenic** şi alţi acizi graşi pot servi ca fungicide cutanate. Sunt utilizaţi în special în dermatofitoze, cuprinzând regiunile intertriginoase (de exemplu: "piciorul de atlet").

Scanned with OKEN Scanner

Acidul salicilic este inclus în diferite preparate dermatologice, cum ar fi **Pasta Lassari**(+), preparatul **Clavusin**(+) (pentru tratamentul bătăturilor, având acţiune cheratolitică).

4. Derivaţii halogenaţi

4.1. **Iodul** este unul dintre cele mai eficiente germicide. O soluţie de 1/20 000 omoară bacteriile într-un minut şi sporii în 15 minute. Sub formă de soluţie de **Alcool iodat** (iod 2%, iodură de sodiu 2,4%, în 47% alcool) este un foarte bun dezinfectant al pielii. Există însă posibilitatea apariţiei unor dermatite la indivizii hipersensibili. Accidental, se pot produce intoxicaţii, care se manifestă prin fenomene de colaps şi insuficienţă renală. Tratamentul intoxicaţiei se face prin administrare orală sau i.v. de **Tiosulfat de sodiu**, precum şi prin terapie simptomatică. În ultimul timp, este folosit un preparat cu iod, numit **PVP** (iod legat de polivinil pirolidon), din care, în mediul apos, se eliberează iodul liber. Este folosit ca dezinfectant preoperator, pentru dezinfectarea părului, pielii, vaginului etc. Prezintă avantajul că nu dă reacţii de hipersensibilitate.

4.2. **Clorul** sub formă de gaz este foarte toxic şi nu este utilizat. Sub forma **acidului hipocloros**, îşi exercită o puternică acţiune bactericidă pentru multe microorganisme, inclusiv pentru bacilul Koch. În prezenţa proteinelor distruse, activitatea este mult redusă. Sărurile acidului hipocloros, de exemplu solutia USP de hipoclorit de sodiu 0,5% (**soluţia Dakin** modificată), sunt utilizate pentru dezinfectarea plăgilor, a sputei, puroiului, urinei, sângelui şi a încăperilor. Sub forma unor tablete de **Cloramină** (**Halazone**®), este utilizat la dezinfectarea apei (una sau două tablete de câte 4 mg fiecare, dezinfectează 1 litru de apă, în 15 minute; dezinfecţia durează 60 minute). Ca dezinfectant, se mai utilizează şi varul cloros.

5. Agenţii oxidanţi

Acţionează prin eliberarea oxigenului atomic, care blochează sistemele enzimatice ale germenilor microbieni. Din această grupă se folosesc:

- apa oxigenată 3%;
- perboratul de sodiu;

Scanned with OKEN Scanner

- permanganatul de potasiu 1/5000.

Aceste preparate se folosesc la spălarea rănilor, ca dezinfectante şi dezodorante.

Apa oxigenată are următoarele proprietăţi:

- dezinfectant şi antiseptic;
- hemostatic local (indicat în epistaxis şi hemoragii gingivale);
- decolează pansamentele aderente.

Agenţii oxidanţi nu au putere de pătrundere în ţesuturi şi acţiunea lor e de scurtă durată.

6. Metalele grele

6.1. Mercurul

Derivaţii care conţin mercur acţionează blocând grupările "SH" atât la bacterii, cât şi la gazde, motiv care determină utilizarea lor numai prin administrare externă (precipită proteinele şi inhibă enzimele sulfhidrilice). Microorganismele inactivate prin mercur pot fi activate prin thioli (compuşi sulfhidrilici). Se folosesc:

* **Oxicianura de mercur,** în concentraţie de 1/10000 este folosită pentru spălături uretrale, vaginale, vezicale, iar în concentraţie ceva mai mare, pentru dezinfecţia mâinilor.
* **Fenilmercurboratul** este utilizat pentru dezinfecţia mucoaselor, pentru păstrarea instrumentelor metalice şi de cauciuc, sterile. Intră în compoziţia preparatului **Fenosept**$^{(+)}$, în concentraţie de 2%.
* **Tiomersalul** este un preparat care conţine mercur, utilizat la dezinfecţia mucoaselor, a instrumentarului şi pentru conservarea serurilor şi vaccinurilor.

6.2. **Argintul** precipită proteinele şi interferă cu activităţi metabolice esenţiale ale celulelor microbiene. Se folosesc:

* Săruri organice: **Protargol** şi **Colargol,** indicate în oftalmologie, ORL.
* Săruri anorganice: **Azotatul de argint,** folosit în concentraţie de 1/100000 pentru spălături, precum şi pentru prevenirea oftalmiei gonococice. Intră în compoziţia sulfamidelor argentice, utilizate în tratamentul arsurilor.

Scanned with OKEN Scanner

7. Alte metale

O serie de alte săruri metalice (sulfat de zinc, sulfat de cupru) prezintă importante proprietăţi antimicrobiene, dar sunt rar utilizate pentru aceste proprietăţi în medicină.

8. Derivaţii fenolici

8.1. **Fenolul** denaturează proteinele. El este primul antiseptic folosit sub formă de spray, în timpul intervenţiilor chirurgicale, de către Lister în 1867. Pentru acţiunea antimicrobiană sunt necesare concentraţii de cel puţin 1-2%. Concentraţii de 5% sunt puternic iritante pentru ţesuturi. De aceea, fenolul este utilizat mai mult pentru uz extern (dezinfectarea instrumentelor, a localurilor, a excrementelor). Mirosul este greu de suportat. Atacă metalele. Continuă să fie inclus într-o serie de preparate de stomatologie, cum este **amestecul Bonain** (fenol, mentol şi cocaină în părţi egale). Mai mult utilizaţi sunt produşii fenolici sintetici, care au un spectru mai larg de acţiune, fiind în acelaşi timp mai puţin toxici pentru tegumente şi mucoase.

8.2. **Hexaclorofenul** (indicele fenolic crescut la 7,5) este de 10 ori mai activ decât fenolul, este insolubil în apă, dar solubil în solvenţi organici şi săpunuri. Inclus în săpunuri lichide, este utilizat în chirurgie, prezentând avantajul că se depune pe piele, exercitând o acţiune bacteriostatică de lungă durată. Mai este inclus într-o serie de preparate cosmetice: săpunuri, creme de ras, şampoane. Este utilizat sub formă de pudre după baia nou-născuţilor, în concentraţie de 3%, dar cere prudenţă, deoarece resorbţia sa poate produce efecte toxice grave.

8.3. **Clorhexidinul** (**Hibistat®, Hibiclens®**) este un preparat utilizat în terapia infecţiilor vezicale (soluţie în concentraţie 0,02%), unde este uneori mai puţin eficient împotriva tulpinilor de *Pseudomonas* şi *Serratia*, decât faţă de coliformi şi microorganisme Gram(+). În concentraţie de 0,1% este folosit pentru dezinfectarea instrumentarului. **Clorhexidinul** este un antiseptic bisdiguanidic,

Scanned with OKEN Scanner

care acţionează prin ruperea membranei citoplasmatice a microorganismelor.

8.4. **Crezolii** (indicele fenolic mai mare de 3 ori) sunt derivaţi ai fenolilor în poziţia orto-, meta- şi para-. Este de 3 ori mai puternic antiseptic decât **fenolul**, având şi proprietăţi anesteziante. Se utilizează în stomatologie, pentru tratamente pulpare şi în obturările canalelor dentare.

Creolina este un amestec de crezoli, hidrocarburi aromate şi săpunuri, fiind utilizată la dezinfecţia localurilor.

8.5. **Rezorcinolul** este o substanţă cristalină, solubilă în apă, utilizată în concentraţie de 1-5% în tratamentul unor dermatoze şi ca agent antipruriginos şi cheratolitic. Intră în compoziţia unor colutorii, fiind un bun antiseptic bucal.

8.6. **Lindan-ul** (**Kwell®, Scaben®**) este un gama-benzen-hexaclorit, utilizat în soluţii 1%, în loţiuni, şampoane sau creme, pentru tratamentul scabiei, păduchilor. În mod obişnuit este utilizat de două ori: este aplicat după ce ariile cutanate sau părul au fost bine spălate cu apă şi săpun şi se repetă o săptămână mai târziu.

La o concentraţie mai mare de 10%, substanţa poate fi absorbită după aplicarea pe piele şi poate produce efecte toxice (rush cutanat, tulburări hematologice sau convulsii); efectele toxice apar în special accidental, la copiii care o ingeră.

Pentru a preveni reinfestarea cu păduchi, este necesar să se trateze toţi contacţii.

Lindan-ul a fost utilizat şi ca insecticid în agricultură. În prezent această utilizare este limitată, deoarece determină intoxicaţii grave după inhalarea substanţei administrată sub formă de spray. Se suspectează că Lindan-ul determină leziuni nervoase, anomalii ale fătului la naştere şi anemii aplastice. Se pare că ar avea şi un potenţial carcinogenetic.

8.7. **Timolul** (indicele fenolic crescut la 30) este eficient împotriva algelor.

Scanned with OKEN Scanner

9. Agenţii activi de suprafaţă

9.1. Agenţii cationici activi de suprafaţă

Substanţele din această grupă se folosesc ca agenţi de înmuiere şi detergenţi şi sunt incompatibili cu săpunurile, care sunt agenţi anionici activi de suprafaţă. Aceşti agenţi modifică tensiunea superficială existentă la suprafaţa membranelor celulare, modificare care explică acţiunea bacteriostatică. Sunt utilizaţi ca antiseptice, pentru dezinfecţia instrumentelor, membranelor, mucoaselor şi a pielii. La nivelul pielii, prezintă dezavantajul de a forma o peliculă sub care uneori pot supravieţui microbii. Nu sunt eficienţi asupra sporilor, fungilor şi a bacilului Koch.

Preparate folosite:

- Clorura de benzalkoniu (Zephiran$^{(+)}$);
- Clorura de etilpiridinium;
- Bromura de fenododecinium (Bromocet$^{(+)}$) etc.

9.2. **Săpunurile** sunt agenţi anionici activi de suprafaţă. În mod obişnuit sunt săruri de sodiu sau potasiu ale acizilor graşi. Compoziţia lor variază în funcţie de grăsimile sau uleiurile şi, în mod deosebit, în funcţie de alcalii din care sunt fabricaţi.

NaOH şi KOH sunt baze puternice, în timp ce majoritatea acizilor graşi sunt acizi slabi, astfel încât cele mai multe săpunuri, când se dizolvă în apă, au un pH alcalin puternic (8,0-10,0). De aceea, pot irita pielea, care are un pH de 5,5-6,5. Se poate utiliza un săpun special (de exemplu, Neutrogena), care conţine ca bază etanolamina şi, când se dizolvă, are un pH=7,0. Cele mai multe din săpunurile obişnuite sunt bine tolerate de pielea normală. Săpunurile cu fragmente sintetice pot determina iritarea sau sensibilizarea pielii.

10. Antiseptice şi dezinfectante din grupa coloranţilor

Sunt substanţe care posedă acţiune bacteriostatică sau bactericidă şi sunt utilizate ca antiseptice externe:

* **Violetul de genţiana, Violetul de metil şi Cristalul violet** acţionează în diluţii de 1 x 10^6, asupra streptococului, stafilococu-

Scanned with OKEN Scanner

lui, bacilului difteric etc. Au dezavantajul colorării dinţilor, când sunt utilizaţi în stomatologie.

* **Acridina şi Rivanolul** sunt utilizate pentru dezinfecţia plăgilor şi a instrumentarului; au proprietăţi antimicotice.

* **Albastrul de metilen** este un dezinfectant fenotiazinic, utilizat ca antiseptic şi antifungic de uz extern.

11. Derivaţii de chinoleina

11.1. **Cliochinolul** este un bun antiseptic pentru coci, bacilul dizenteric, protozoare (*Trichomonas*, *Giardia*) şi levuri.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Clioquinol®** (Cifoform(+),. Entero-vioform(+)) se prezintă sub formă de comprimate conţinând cliochinol 250 mg. Este un antiseptic intestinal activ faţă de coci, bacilul dizenteric, diferite protozoare (amoebe, Lamblia, Trichomonas) şi levuri. Nu dezechilibrează simbioza intestinală.

Este indicat în: disbacterii intestinale, enterocolite, diaree estivală, dizenterie bacilară, dizenterie amoebiană (forme uşoare sau asimptomatice şi pentru eradicarea paraziţilor din intestin).

Reacţii adverse: rar, fenomene de intoleranţă (iodism), catar oculonazal, febră, erupţii acneiforme, tumefacţia glandelor salivare, excepţional, şoc; foarte rar, greţuri, cefalee, ameţeli, erupţii alergice, nevrită periferică, nevrită optică, mielopatie (la doze mari, după tratamente prelungite). Interferă timp îndelungat (6 luni) cu testele funcţionale tiroidiene.

Contraindicaţii: intoleranţă la iod sau alergie la chinoleine, hipertiroidism, insuficienţă renală sau hepatică severă, insuficienţă cardiacă severă, sarcină, în primul trimestru. În cazul asocierii cu alte preparate chinoleinice (Saprosan, Intestopan), nu se vor depăşi (sumat) 750 mg/zi la adult şi 400 mg/zi la copiii şcolari. Aceste preparate nu se administrează în cure succesive, dacă durata totală a tratamentului depăşeşte o lună.

Dozele folosite sunt de 1 comprimat x 3/zi, după mese (în dizenteria amoebiană: 2 comprimate x 3/zi, în primele zile), la adult; la copiii peste 3 ani: 1/2 - 1 comprimat x 2/zi. În cazurile

Scanned with OKEN Scanner

acute, tratamentul se administrează cel mult o săptămână, în cele cronice, cel mult o lună.

* **Mexaform**(+) conţine cliochinol, fanchinonă şi oxifenoniu. Alături de acţiunea antiseptică intestinală şi antiamoebiană, prezintă şi activitate parasimpaticolitică, prin oxifenoniu. Nu dezechilibrează simbioza microbiană din intestin.

Este indicat în: disbacterii intestinale, dispepsii de fermentaţie sau putrefacţie, enterite bacteriene sau parazitare, diaree amoebiană.

Efecte adverse: s-au semnalat tulburări gastro-intestinale (greaţă, vomă, diaree), tulburări nervoase (cefalee şi nevrite periferice).

Contraindicaţii: hipertiroidism, insuficienţă renală, insuficienţă hepatică, persoane cu hipersensibilizare la iod, bolnavii cu adenom de prostată, stenoza pilorică.

Preparatul se prezintă sub formă de comprimate conţinând 200 mg cliochinol + 20 mg fanchinonă + 2 mg oxifenoniu. Dozele folosite sunt de 1 comprimat x 3/zi, după mese (în cazurile grave, 2 comprimate x 3/zi, în primele zile), la adulţi; la copiii peste 3 ani: 1/2 - 2 comprimate/zi (după vârstă), fracţionat. În cazurile acute, tratamentul se administrează cel mult o săptămână, iar în cele cronice, cel mult o lună.

11.2. **Clorchinaldolul** (Clorquinaldol®, Saprosan(+)) este o substanţă bacteriostatică şi bactericidă asupra stafilococilor şi streptococilor. Posedă şi acţiuni antifungice. Se administrează pentru acţiune locală, înglobat în unguente sau pulberi (conţinând clorchinaldol 3%). De asemenea, se foloseşte ca antiseptic intestinal, în enterocolite, diaree estivală, dizenterie amoebiană, candidoză şi lambliază. Pentru aceste indicaţii, este condiţionat sub formă de drajeuri conţinând clorchinaldol 100 mg sau microdrajeuri conţinând clorchinaldol 10 mg. Dozele folosite sunt de 1(2) drajeuri x 3/zi, pentru adulţi; 10 mg (1 microdrajeu)/kgc/zi, pentru copii.

Efecte adverse: tulburări gastro-intestinale, alergii, nevrite periferice şi nevrita nervului optic.

Contraindicaţii: alergie la chinoleine, insuficienţă renală sau hepatică severă, insuficienţă cardiacă gravă, sarcină în primul trimestru.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile acute, tratamentul sistemic se administrează cel mult o săptămână. În cazurile cronice, tratamentul sistemic se administrează cel mult o lună. În cazul asocierii cu alte preparate chinoleinice (Mexaform, Intestopan), nu se vor depăşi (sumat) 750 mg/zi la adult şi 400 mg/zi la copiii şcolari. Aceste preparate nu se administrează în cure succesive, dacă durata totală a tratamentului depăşeşte o lună.

12. Nitrofuranii

Mai mulţi derivaţi ai furanului posedă proprietăţi antibacteriene. Multe dintre aceste substanţe sunt dezinfectante cu acţiune locală: **Nitrofurazonul USP**. Alţi derivaţi furanici (**Furazolidonul**) sunt antiseptice intestinale, iar un alt grup de nitrofurani, din care face parte **Nitrofurantoinul**, sunt utilizaţi ca antiseptice urinare.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Nitrofurazonul USP** (Furacin®) este utilizat în tratamentul leziunilor cutanate şi pentru pansamentul plăgilor chirurgicale. Acest preparat conţine aproximativ 0,2% substanţă activă şi se prezintă sub formă de soluţie, unguent sau cremă. Poate da reacţii de sensibilizare.

* **Furazolidon-ul** (Furazolidone®, Furoxone®), se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg şi 25 mg, pentru administrare pe cale orală.

Este indicat în: enterite acute şi subacute determinate de germenii enterici patogeni obişnuiţi, dizenterie bacilară.

Reacţii adverse: uneori, cefalee, greţuri, vărsături (la doze mai mari decât cele obişnuite), erupţii cutanate alergice, febră, artralgii; rar, agranulocitoză, anemie hemolitică (la cei cu deficit de glucoză - 6-fosfatdehidrogenază); intoleranţă la alcool (reacţii de tip disulfiram); urina se colorează în galben închis.

Contraindicaţii: la persoane alergice, nou-născuţi (până la o lună). Se administrează cu prudenţă în timpul sarcinii şi al alăptării. Nu se asociază cu inhibitori de monoaminooxidază, simpaticomimetice cu acţiune indirectă (amfetamină, efedrină), sedative, antihistaminice, tranchilizante şi neuroleptice (le potenţează acţiunea). În timpul tratamentului şi 4 zile după întreruperea acestuia, nu se

Scanned with OKEN Scanner

consumă băuturi alcoolice şi alimente ce conţin tiramină (brânzeturi şi alte preparate fermentate).

Dozele folosite sunt de 100 mg x 4/zi, la adulţi, iar la copii, 1/4 - 2 comprimate a 25 mg de 4 ori/zi (după vârstă) sau 5 - 10 mg/kgc/zi.

În doză de 400 mg/zi la adult (5-8 mg/kgc/zi, la copil), pe cale orală, poate scădea diareea în holeră. Are acţiune slabă în shigelloze.

Nitrofurantoinul este prezentat în capitolul "Antisepticele urinare şi alte chimioterapice utilizate în tratamentul infecţiilor urinare".

ANTISEPTICELE URINARE ŞI ALTE CHIMIOTERAPICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECŢIILOR URINARE

Antisepticele urinare sunt medicamente care exercită activitate antibacteriană în urină, dar prezintă acţiune minimă sau nulă din punct de vedere al efectului antibacterian sistemic. Indicaţiile lor sunt limitate la infecţiile tractului urinar. Uneori, este necesară supresia prelungită a bacteriuriei prin antiseptice urinare: în infecţiile cronice ale tractului urinar, unde eradicarea infecţiei prin terapie sistemică de scurtă durată nu este posibilă.

1. Nitrofuranii

Dintre derivaţii furanici, Nitrofurantoinul este un antiseptic urinar activ:

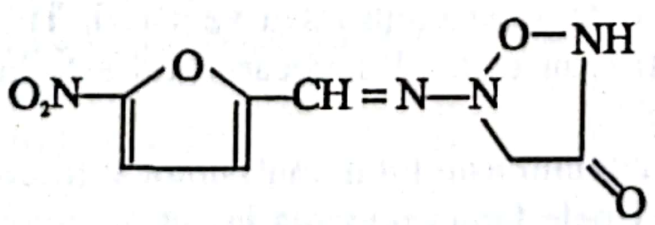


Fig. 188. Nitrofurantoin

Activitate antibacteriană

Nitrofuranii sunt bacteriostatici şi bactericizi pentru multe bacterii Gram(-) şi Gram(+). Bacteriile sensibile sunt inhibate de 32 g/ml sau mai puţin. Tulpinile/speciile rezistente la Nitrofurani sunt:

- tulpini de *Proteus vulgaris*;
- toate tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa.*

Apar foarte rar mutante rezistente la speciile sensibile. Nu apar rezistenţe încrucişate între Nitrofurani şi alţi agenţi antimicrobieni.

Nitrofuranii acţionează prin inhibarea sintezei proteice a bacteriilor sensibile. În cazul unor bacteriurii masive, activitatea Nitrofuranilor este scăzută. Activitatea acestor antiseptice creşte la un pH urinar în jur de 5,5.

Farmacocinetică

Nitrofurantoinul este rapid şi complet absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal, dar medicamentul absorbit este metabolizat şi excretat atât de rapid, încât nu pot fi detectate nivele semnificative în sânge şi ţesuturi. În rinichi, medicamentul este excretat în urină, atât prin filtrare glomerulară, cât şi prin secreţie tubulară. Poate avea loc reabsorbţia tubulară a substanţei şi se produce creşterea concentraţiei acesteia, în ganglionii limfatici hilari şi în interstiţiul renal. În insuficienţa renală, nivelele urinare sunt insuficiente pentru acţiunea antibacteriană, iar nivelele crescute sanguine pot fi toxice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Nitrofurantoin** (Nitrofurantoin®, Furadantin®) se prezintă sub formă de comprimate enterosolubile de 100 mg.

Pentru infecţii urinare la adult, se utilizează câte 50-100 mg x 4/zi, pe cale orală (5-8 mg/kgc/zi pentru copil), în timpul meselor sau după masă. Unele persoane pot tolera până la 600 mg/zi, dar aceste doze înalte pot determina greţuri sau vărsături. Tulburările gastrointestinale pot fi reduse, când medicamentul este luat cu lapte sau cu alte alimente.

Nitrofurantoinul este total contraindicat la persoane cu insuficienţă renală. Unele femei prezintă infecţii recurente ale tractului urinar, ca rezultat al activităţii sexuale. În multe dintre aceste cazuri, administrarea zilnică pe cale orală a 100 mg de

Scanned with OKEN Scanner

Nitrofurantoin poate determina o eradicare a simptomelor şi a infecţiei.

Se poate administra sare solubilă de sodiu a Nitrofurantoinului, pe cale i.v., dar chiar astfel injectat, medicamentul nu are o activitate antimicrobiană sistemică.

Reacţii adverse ale nitrofuranilor:

a. toxicitate directă: anorexie, greţuri, vărsături (în special pentru Nitrofurantoin); nevrite şi anemii hemolitice (în deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază). Nitrofurantoinul antagonizează acţiunea Acidului nalidixic şi a Acidului oxolinic.

b. reacţii alergice: diferite rash-uri cutanate, infiltraţie pulmonară şi alte reacţii de hipersensibilitate.

2. Acidul nalidixic şi acidul oxolinic

Aceste antiseptice urinare sunt indicate în infecţiile tractului urinar cu bacterii Gram(-). Sunt eficiente pe cale orală şi nu prezintă activitate sistemică. Acidul nalidixic este cel mai vechi şi mai bine studiat medicament cu această indicaţie.

Acidul nalidixic şi Acidul oxolinic sunt substanţe chimice sintetice cu următoarele formule:

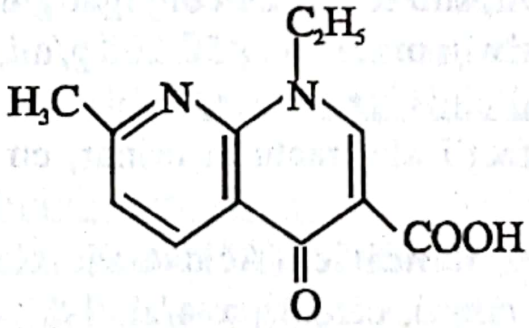


Fig. 189. Acid nalidixic

Activitate antibacteriană

Inhibă bacteriile Gram(-) la concentraţii "in vitro" de 1-20 g/ml. Pentru a inhiba bacteriile Gram(+) sunt necesare concentraţii mult mai mari.

Spectrul de acţiune:

- tulpini de *E.coli*;
- *Enterobacter*;
- *Klebsiella*;

Scanned with OKEN Scanner

- *Proteus.*

Tulpini rezistente: specii de *Pseudomonas.*

Mecanism de acţiune: inhibă sinteza acizilor nucleici bacterieni. Aceste medicamente pot scădea suficient de mult pH-ul urinar, pentru a determina inhibarea multiplicării bacteriene. Inhibă puternic sintezele ADN în *E.coli* (inhibă ADN-giraza). Nu se ştie însă cu certitudine dacă acesta este singurul mecanism prin care îşi exercită activitatea antibacteriană.

Rezistenţa microorganismelor apare pe neaşteptate în timpul terapiei, atât prin selecţia de mutante rezistente la medicament, cât şi prin suprainfecţia cu microorganisme rezistente la medicament din alte specii sau tulpini becteriene.

Nu determină rezistenţă transmisă prin plasmide şi nici nu determină rezistenţă încrucişată.

Acidul oxolinic este de 2-4 ori mai activ "in vitro" decât Acidul nalidixic.

Farmacocinetică

După administrarea orală, medicamentele sunt rapid absorbite la nivelul intestinului, rapid metabolizate şi excretate. Astfel, ele nu au o acţiune sistemică semnificativă. Aproximativ 20% din medicamentul absorbit este excretat în urină în formă activă şi 80% într-o formă inactivă, sub formă de conjugat glucuronidic. Nivelele medicamentului activ în urină ating 50-200 g/ml.

Indicaţii. Mod de administrare. Doze.

Indicaţii: infecţii ale tractului urinar, cu organisme coliforme.

Doze: **Acidul nalidixic** (Acid nalidixic®, Nevigramon®, Negram(+): pentru adulţi, câte 1g x 4/zi, 1-2 săptămâni, oral, iar pentru copii, 30-60 mg/kgc/zi. Acidul nalidixic se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg şi sub formă de suspensie pentru uz intern, conţinând 6% substanţă activă.

Acidul oxolinic: câte 0,75 g x 2/zi, oral.

Cinoxacin (Cinobac®) are proprietăţi farmacocinetice şi farmacodinamice asemănătoare cu ale Acidului nalidixic. Se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg, pentru administrare pe cale orală. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii, ca şi Acidul nalidixic.

Reacţii adverse:

Scanned with OKEN Scanner

- Acidul nalidixic excretat în urină poate da creşteri fals pozitive ale testelor pentru glucoză;
- poate produce reale hiperglicemii şi glicozurii;
- tulburări gastro-intestinale, rash cutanat, sensibilitate la expunerea la soare;
- tulburări vizuale;
- stimularea SNC;
- convulsii, în supradozări.

Toxicitatea asupra SNC a Acidului oxolinic este probabil mai mare. De aceea, se preferă Acidul nalidixic.

3. Metenamina
(Mandelatul de metenamină şi Hipuratul de metenamină)

Mandelatul de metenamină este sarea acidului mandelic şi a metenaminei şi posedă unele dintre proprietăţile ambelor antiseptice urinare. **Hipuratul de metenamină** este o sare de acid hipuric şi metenamină. Acidul mandelic şi acidul hipuric, administraţi pe cale orală, sunt excretaţi neschimbaţi în urină, unde aceste medicamente sunt bactericide pentru unele bacterii Gram(-), dacă pH-ul este în jur de 5,5. Metenamina este absorbită uşor după administrarea orală şi excretată în urină. Dacă urina este puternic acidă (pH în jur de 5,5), metenamina eliberează formaldehida, care are acţiune antibacteriană.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Mandelatul de metenamină** (Mandelamine®): se administrează pe cale orală, câte 1 g x 4/zi, la adulţi; la copii: 50 mg/kgc/zi. Se prezintă sub formă de tablete de 0,5 şi 1 g, sub formă de drajeuri de 0,5 şi 1 g, sub formă de suspensie de uz intern, cu o concentraţie de 0,25; 0,5 g/5 ml şi sub formă de granule, condiţionate în pachete (0,5 şi 1 g granule/pachet).
* **Hipuratul de metenamină** (Hiprex®, Urex®): se administrează câte 1 g x 2/zi, oral, la adulţi; la copii: 30 mg/kgc/zi. Se prezintă sub formă de tablete de 1 g.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă este necesar, vor fi folosiţi agenţi acidifianţi, de exemplu Acidul ascorbic, în doze de 4-12 g/zi (pentru a scădea pH-ul urinar la aproximativ 5,5).

Interacţiuni medicamentoase:

Sulfonamidele nu se administrează odată cu metenamina, deoarece ele pot forma un compus insolubil cu formaldehida eliberată de metenamină. Persoanele care iau metenamină pot prezenta false teste de creştere a nivelelor catecholaminelor.

Acţiunea mandelatului sau hipuratului de metenamină este nespecifică împotriva diferitelor microorganisme şi constă în efectele simultane ale formaldehidei şi acidităţii. Microorganisme ca *Proteus*, care produc o urină puternic alcalină prin eliberarea de amoniu din uree, în mod obişnuit sunt rezistente la acţiunea metenaminei.

4. Agenţii acidifianţi

În infecţiile cronice ale tractului urinar vindecarea completă este adesea greu de realizat. În aceste condiţii, este necesar să se "deprime" multiplicarea bacteriilor pentru o perioadă cât mai lungă de timp. Orice substanţă care ar putea produce un pH urinar în jur de 5,5, în mod obişnuit, inhibă multiplicarea bacteriilor în urină. Dietele cetogenice, Clorura de amoniu, Acidul ascorbic, Acidul mandelic, Methionina şi Acidul hipuric pot fi folosite în acest scop terapeutic. Este util să se urmărească la microscop gradul de inhibare a multiplicării bacteriene. Prelungirea deprimării multiplicării bacteriene (6-18 luni) permite, de obicei, vindecarea infecţiei, probabil datorită faptului că se blochează, astfel, reinfecţia ascendentă renală din tractul inferior.

5. Medicamente cu acţiune sistemica folosite în infecţiile tractului urinar

Multe medicamente sunt excretate în urină în forma activă. Concentraţia lor în urină este de multe ori mai mare decât concentraţia în fluidele organismului sau în ţesuturi, din cauza secreţiei active prin tubul proximal renal. Astfel, pot fi atinse concentraţii antimicrobiene eficiente în urină, cu doze mai mici decât cele necesa-

Scanned with OKEN Scanner

re pentru a obţine activitate sistemică antiinfecţioasă. Astfel de medicamente, cum ar fi: Gentamicina, Kanamicina, Amikacina sau Polimixinele, pot fi administrate în doze suficiente pentru a obţine nivele urinare ridicate, fără riscul unor efecte adverse. Chiar un medicament foarte toxic, cum ar fi Cicloserina, poate fi administrat într-o doză care produce nivele urinare suficiente, pentru a inhiba microorganismele rezistente, cum ar fi *Proteus*, şi aceasta cu un risc toxic moderat.

Penicilinele în doze sistemice sunt excretate în urină în concentraţie de 60-3000 g/ml. Aceste doze pot fi suficiente pentru a inhiba nu numai bacteriile Gram(+), dar şi bacteriile Gram(-).

Ampicilina şi Carbenicilina sunt în mod particular eficiente împotriva unor bacterii Gram(-) în tractul urinar, unde unele peniciline sunt inactivate de beta-lactamaza din vezica urinară. O singură doză de 3 g de Amoxicilină administrată pe cale orală poate fi suficientă pentru o infecţie primară necomplicată a tractului urinar.

Sulfonamidele solubile (Sulfisoxazolul, Trisulfapirimidinele USP) constituie un tratament de primă alegere pentru infecţiile urinare. Dozele necesare (câte 0,5 g x 4(6)/zi, pe cale orală) sunt mult mai mici decât cele necesare pentru o activitate sistemică, totuşi concentraţile în urină sunt mari. Uneori, se asociază Sulfamethoxazolul (400 mg) cu Trimetoprim (80 mg). Câte 4 tablete/zi (în 2 sau 4 prize), 1-3 zile, constituie doza suficientă pentru tratamentul infecţiei urinare. Se poate utiliza profilactic, câte o tabletă pe zi, la femeia cu activitate sexuală, subiect al infecţiilor recurente ale tractului urinar şi/sau sindrom uretral. (Detalii sunt prezentate în capitolul "Sulfonamidele şi Trimetoprimul").

6. Cicloserina

Cicloserina este un antibiotic produs de *Streptomyces orchidaceus*, obţinut în 1955 şi mai târziu sintetizat pe cale industrială.

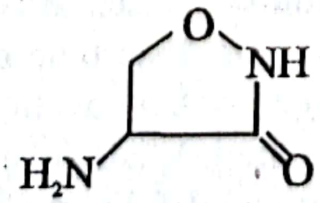


Fig. 190. Cicloserina

Scanned with OKEN Scanner

Este hidrosolubilă şi foarte instabilă la pH acid.

Spectrul de acţiune:
- coliformii;
- *Proteus*;
- micobacteriile.

Mecanism de acţiune: inhibă încorporarea D-alaninei în mucopeptidul peretelui bacterian, prin inhibarea enzimei alanin-racemaza. După ingestia Cicloserinei, 0,25 g la 6 ore, nivelul sanguin ajunge la 20-30 g/ml, concentraţie suficientă pentru a asigura acţiunea antibacteriană. Medicamentul se distribuie larg în ţesuturi. Cea mai mare parte este excretată sub formă activă în urină, unde concentraţiile sunt suficient de mari pentru a inhiba microorganismele care pot determina infecţii urinare.

Doza pentru infecţii urinare este de 10-15 mg/kgc/zi.

Ocazional, Cicloserina poate fi utilizată pentru tratamentul tuberculozei tractului urinar, în doze de câte 0,25 g x 2-3/zi, pe cale orală, iar pentru copii 20 mg/kgc/zi.

În nocardioze, Cicloserina se administrează în doze de câte 0,25 g x 4/zi, împreună cu administrarea sistemică a sulfonamidelor.

Efecte adverse: efect toxic asupra SNC: cefalee, tremor, vertije, psihoze acute, convulsii.

Cu o ajustare a dozei (o,75 g/zi, pe cale orală), aceste efecte pot fi înlăturate.

7. Medicamente antimicrobiene cu utilizare locală în infecţiile tractului urinar

Folosirea cateterelor la nivelul vezicii urinare prezintă un risc crescut de producere a infecţiilor tractului urinar. Acest risc poate fi scăzut dacă se folosesc sisteme colectoare închise, sterile, respectând o riguroasă asepsie. Este bine să se folosească o soluţie de irigare, care conţine 0,25% Acid acetic sau concentraţii bactericide de Polimixine şi Neomicină, administrate prin cateter. Acestea pot întârzia infecţia, permiţând folosirea cateterului pentru câteva săptămâni. Ele nu pot însă substitui tratamentul infecţiilor urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Instilaţii cu Amphotericină B, 20 g/ml sunt folosite pentru a menţine sub control infecţiile urinare cu *Candida.*

SULFONAMIDELE ŞI TRIMETOPRIMUL

1. Sulfonamidele

În 1932, Klarer şi Mietysch, au sintetizat în Germania Prontosilul. Medicamentul a fost ulterior testat şi s-a găsit eficient asupra bacteriilor "in vitro ". În 1935, Domagk a raportat o puternică acţiune a acestui medicament împotriva streptococului hemolitic şi a altor specii microbiene "in vivo". Aceasta s-a datorat conversiei în organism a Prontosilului în sulfonamide, forma activă a medicamentului (fenomen explicat mai tîrziu de cercetătorii francezi). Prontosilul este promedicamentul, iar prin metabolizarea lui se obţine sulfonamida, care este medicamentul activ.

Ulterior, au fost făcute diferite substituiri în molecula de sulfonamide, obţinându-se o gamă foarte variată de compuşi activi, cu spectre diferite de activitate antibacteriană.

Structura chimică

Formula de bază a sulfonamidelor este următoarea:

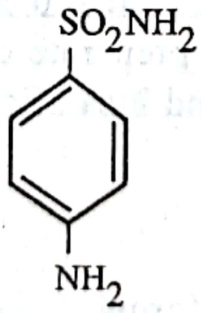


Fig. 191. Structura de bază a sulfonamidelor

Toate sulfonamidele au acelaşi nucleu,la care au fost ataşaţi diferiţi radicali la grupul amidic (-SO_2NHR) ori s-au realizat diferite substituiri ale grupului amino (NH_2). Aceste modificări duc la obţinerea unor compuşi cu variate proprietăţi fizice, chimice,

Scanned with OKEN Scanner

farmacologice şi antibacteriene. În general, sulfonamidele se prezintă sub formă de pulberi albe, puţin mirositoare, cristaline, solubile la pH alcalin şi mai puţin solubile la pH acid.

Multe sulfonamide se folosesc sub formă de săruri de sodiu, moderat solubile, utilizate în administrarea i.v.. Soluţiile sunt puternic alcaline, puţin stabile chimic şi pot precipită în soluţie cu electroliţi poliionici (de exemplu, lactat-clorură-carbonat). Unele sulfonamide se folosesc pentru solubilitatea lor scăzută (de exemplu, Ftalilsulfatiazolul), astfel că pot rămâne în lumenul intestinal pentru o perioadă îndelungată de timp. Prin substituiri la ambele capete ale moleculei de bază se conferă moleculei calităţi noi, exploatabile în terapeutică.

1. Substituiri la gruparea sulfanilamidă conduc la obţinerea de preparate utilizabile în tratamentul infecţiilor generalizate:
* Sulfatiazolul
* Sulfadiazina
* Sulfamerazina

Sulfamide retard:
* Sulfametazina
* Sulfadimetoxina
* Sulfametoxipiridazina.

2. Substituiri la gruparea amino conduc la obţinerea de preparate utilizate în :infecţiile tractului urinar:
* Sulfacetamida
* Sulfizoxazona (Neoxazol®)

3. Substituiri la ambele capete ale moleculei:

3.1. conduc la obţinerea de preparate care pierd capacitatea de absorbţie din intestin, rămânând însă eficiente în tratamentul infecţiei intestinale:
* Succinilsulfatiazolul
* Ftalilsulfatiazolul

3.2. se obţin preparate sub formă de emulsii 10% , aplicate pe suprafeţele arse:
* Mafenidul.

Farmacocinetică

Absorbţia intestinală este bună (80-90% ajunge în sânge), cu excepţia preparatelor pentru tratamentul infecţiilor intestinale. Con-

Scanned with OKEN Scanner

centraţia sanguină maximă (după diazine) este atinsă la 3-4 ore; pentru preparatul retard timpul este dublu. Formele injectabile au absorbţie rapidă şi totală. Formele cu administrare conjunctivală străbat bine conjunctiva oculară. Falsele membrane, ţesuturile necrozate şi fibrozate constituie un obstacol mai greu de trecut pentru Sulfamidă. A fost abolită administrarea sub formă de aerosoli, pomezi, supozitoare, ovule din motive de absorbţie insuficientă şi datorită riscului crescut de sensibilizare.

Difuziunea este uşoară în toate ţesuturile; traversează bariera hemato-encefalică şi hemato-placentară; trec în lapte. Difuziunea este îngreunată în ţesuturile supurative şi încapsulate, ceea ce o contraindică în tratamentul anginelor repetate.

Metabolizarea se face la nivel hepatic printr-un proces de acetilare, în proporţii diferite, în funcţie de preparatul sulfamidic (Sulfatiazolul este metabolizat 30% , diazinele 10-25%).

Eliminarea este mai rapidă (100-300 mg%) la antisepticele urinare şi mai lentă (10-20 mg%) la restul sulfamidelor; este mai rapidă la copii şi mai înceată la bătrâni. Derivaţii acetilaţi (puţin solubili în apă) pot precipita în căile urinare în condiţiile unei diureze scăzute (cristalurie). Acest neajuns se poate preveni prin alcalinizarea urinii şi ingestie suficientă de apă.

Sulfamidele prezintă şi un ciclu enterohepatic, un mic procent eliminându-se şi prin fecale. Se mai pot elimina prin salivă, transpiraţie şi lapte.

Spectru de acţiune:
- bacterii Gram (+);
- bacterii Gram (-);
- *Nocardia*;
- *Chlamydia trachomatis*;
- unele protozoare.

Prezintă rezistenţă la Sulfonamide:
- *Pseudomonas*;
- *Serratia*;
- *Proteus*.

Sulfonamidele sunt medicamente de elecţie în tratamentul infecţiei urinare, nocardioze, chlamydioze (oculare, genitale).

Scanned with OKEN Scanner

S-a obţinut rezistenţa (dobândită) pentru unele tulpini de:
- meningococi;
- pneumococi;
- streptococi;
- stafilococi;
- gonococi.

Mecanism de acţiune

Sulfonamidele sunt analogi structurali ai acidului p-aminobenzoic (PABA). Acţiunea sulfonamidelor este bacteriostatică, încetează după întreruperea administrării medicamentului sau în condiţiile unui exces de PABA. Modul lor de acţiune este un bun exemplu de inhibiţie competitivă. Pe scurt, este cunoscut faptul că microorganismele susceptibile necesită PABA extracelular, pentru a forma acid folic, o treaptă esenţială în producerea de purine şi sinteza finală a acizilor nucleici.

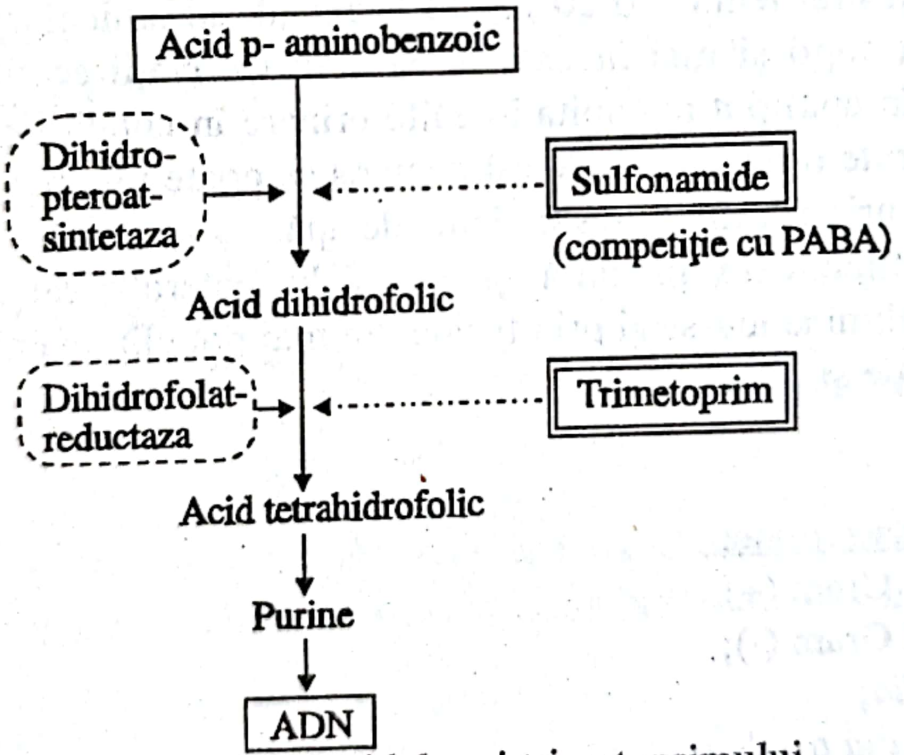


Fig. 192. Acţiunile sulfonamidelor şi trimetoprimului

Sulfonamidele pot intra în reacţie în locul PABA, acţionează competitiv cu dihidropteroat-sintetaza şi formează analogi nefuncţionali ai acidului folic. În felul acesta, creşterea microorganismelor este inhibată. Totuşi, creşterea poate reveni, când există un exces de PABA sau când această creştere nu mai este legată de acti-

Scanned with OKEN Scanner

vitatea acestei enzime. Celulele animale şi unele bacterii sunt incapabile să sintetizeze acid folic, depinzând de sursele exogene; deci, ele nu sunt sensibile la acţiunea sulfonamidelor. Alte celule care produc un mare exces de PABA, sunt rezistente la sulfonamide, iar altele pot fi moderat sensibile. În unele populaţii bacteriene sensibile la sulfonamide, pot apare tulpini rezistente, chiar prin aceste mecanisme (surplus de PABA sau recunoaşterea substratului fals), ca rezultante ale mutaţiilor.

Rezistenţa la Sulfamide poate fi indusă şi prin transfer de plasmide (de exemplu, rezistenţa unor tulpini de meningococ, streptococ ß-hemolitic, bacili Gram (-) etc.). În prezent, rickettsiile nu numai că nu mai sunt inhibate de Sulfonamide, dar chiar sunt stimulate în proliferarea lor de aceşti agenţi farmacoterapeutici.

Indicaţii:

1. Administrare locală:

1.1. În general, aplicarea Sulfonamidelor pe tegumente (unguente) sau pe mucoase nu se mai utilizează, din cauza riscului crescut de alergizare. O excepţie, o constituie utilizarea locală a Sulfonamidelor sub formă de soluţii de **Sulfacetamidă sodică** 30% sau unguent 10% în tratamentele pe conjunctive.

* **Mafenid-acetat** (p-amino-metil-benzen-sulfonamidă) este folosit în aplicaţii locale (creme 10%) pe suprafeţele de piele arsă. Medicamentul este absorbit în 3 ore în ţesut. Este eficient în reducerea suprainfecţiilor arsurilor, dar a determinat o creştere a suprainfecţiilor cu fungi şi bacterii rezistente. Determină durere la locul de aplicare.

* **Sulfadiazina argentică** (Silvadene®) este aplicată pe rănile arse, determină mai puţină durere locală decât Mafenidul. Este eliberată lent şi dezvoltă mici nivele sistemice. Este eficienţă în rănile arse infectate, mai ales în cele profunde.

1.2. Administrarea orală a Sulfonamidelor "insolubile", în doze de 8-15 g/zi, determină, ca efect local, inhibarea temporară a florei microbiene intestinale aerobe, situaţie folosită în pregătirile preoperatorii ale intestinului. Cel mai bine este ca operaţia să se realizeze în a 4-a, a 5-a, a 6-a zi după pregătire.

Scanned with OKEN Scanner

* **Sulfasalazina** (salicil-azo-sulfapiridina) este mult utilizată în colitele ulcerative, enterite şi alte boli inflamatorii ale intestinului. Acest medicament este mai eficient decât Sulfonamidele solubile sau alte antimicrobiene administrate pe cale orală, în indicaţiile de mai sus. Sulfasalazina este scindată de microflora intestinală în sulfapiridină şi 5-aminosalicilat. Tardiv, este eliberată în colon în concentraţii crescute şi poate avea un efect antiinflamator. Concentraţii tot atât de crescute de salicilaţi nu pot fi obţinute în colon, după administrare orală de salicilaţi. Dacă doza zilnică este mai mare de 4 g Sulfasalazină, sulfapiridina rezultată este absorbită şi determină fenomene toxice, în special la persoanele care prezintă deficite de agenţi acetilatori.

Sulfasalazina (Sulfasalazine®, Azaline®, Azulfidine®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg şi sub formă de suspensie conţinând 250 mg/5 ml, pentru administrare pe cale orală.

2. Sulfonamidele cu administrare orală: sunt foarte solubile şi rapid excretate; sunt utilizate în:

2.1. Prima infecţie şi/sau prevenirea infecţiilor tractului urinar:

* **Sulfizoxazol** 1 g/zi, în doză unică; 150 mg/kgc/zi, la copii;
* **Trimetoprim 320 mg + Sulfamethoxazol 1600 mg**, eficient la 80-90% din pacienţi.

2.2. Infecţia cu Chlamydii (*Chlamydia trachomatis*) ale tractului genital, globului ocular, tractului respirator: Sulfonamide pe cale orală, deşi Tetraciclinele şi Eritromicinele sunt medicamente de primă alegere.

Sunt ineficiente în psittacoze.

2.3. Infecţii bacteriene

- în nocardioze: **Sulfizoxazol** sau **Sulfadiazină**, 6-8 g/zi;
- în infecţii respiratorii (bronşite, pneumopatii), sinuzite, otite medii, dizenterii bacilare;
- în lepră: **sulfone** (Dapsone®).

2.4. Dermatite herpetiforme:

- **Sulfapiridină** 2-4 g/zi sau **Dapsone®**.

3. Administrare pe cale i.v.

Se administrează săruri de sodiu ale Sulfonamidelor. Se foloseşte calea i.v. şi nu i.m., din cauza alcalinităţii marcate. În in-

Scanned with OKEN Scanner

jecţii i.v., se foloseşte soluţia cu 5% Dextroză. Această cale este rezervată pacienţilor comatoşi.

Reacţii adverse:

- precipită în tubii renali favorizând litiaza renală;
- produc reacţii toxice medulopoietice manifestate prin anemie, leucopenie, granulocitopenie, purpură trombocitopenică;
- dau reacţii alergice severe (mai ales pudrele şi pomezile): prurit, roşeaţă, febră, frisoane, tulburări hematologice, sindrom Lyell, sindrom Steven-Johnson (nu se folosesc la copilul mic);
- prin supradozare, determină greţuri. vărsături, tulburări ale SN, stare generală alterată;
- dismicrobism, uneori invazii fungice;
- avitaminoze K.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Sulfacytin** (Renoquid®) se prezintă sub formă de comprimate de 250 mg, pentru administrare pe cale orală.
* **Sulfadiazina** (Sulfadiazine®, Microsulfon®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, pentru administrare pe cale orală.
* **Sulfamethiazole** (Thiosulfil®, Proklar®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, pentru administrare pe cale orală.
* **Sulfametoxazolul** (Sulfamethoxazol®, Gantanol®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg şi sub formă de suspensie cu 500 mg/5 ml, pentru administrare pe cale orală.
* **Sulfisoxazol** (Sulfisoxazole®, Gantrisin®, SK-Soxazole®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, sirop continând 500 mg/5ml, pentru administrare pe cale orală.

Sulfamidele retard şi semiretard prezintă avantajul că se administrează o dată pe zi sau o dată pe săptămână. Dezavantajul acestor preparate este acela că nu se pot stăpâni alergizările.

Alţi derivaţi de sulfonamide

S-au obţinut derivaţi cu alte acţiuni decât cele antibacteriene:

- Sulfamidele antidiabetice;
- Diureticele (Thiazidele);

Scanned with OKEN Scanner

- Probenecidul antigutos.

2.Trimetoprimul

Trimetoprimul este un trimetoxi-benzil-pirimidină, care acţionează prin inhibarea dihidrofolat-reductazei:

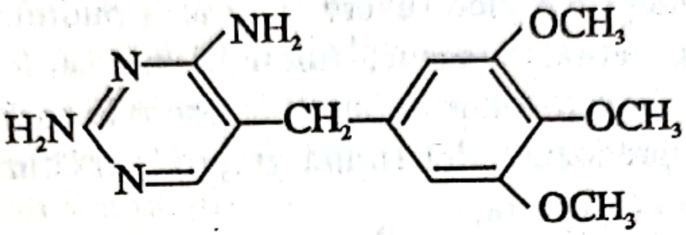


Fig. 193. Trimetoprim

Pirimetamina este o altă benzil-pirimidină cu acelaşi mecanism de acţiune, dar mai activă pe protozoare.

Trimetoprimul sau Pirimetamina, administrate împreună cu Sulfonamidele produc o blocare secvenţială în lanţul metabolic bacterian, determinând un efect de potenţare.

Rezistenţa bacteriană la Trimetoprim se obţine prin mutaţii sau prin transfer de plasmide (de exemplu, bacteriile coliforme, specia *Haemophilus* etc.).

Trimetoprimul este administrat pe cale orală, singur sau combinat cu Sulfametoxazol. În ultima combinaţie, poate fi administrat şi pe cale i.v.. Este absorbit prin intestin şi distribuit în fluidele organismului şi ţesuturi, inclusiv L.C.R.

Se foloseşte în combinaţie, în formula: o parte Trimetoprim/5 părţi Sulfametoxazol.

Aproximativ 65-70% din fiecare substanţă a combinaţiei este legată de proteine şi 30-50% din Sulfonamidă şi 50-60% din Trimetoprim (sau metaboliţii respectivi) sunt excretaţi în urină în 24 ore.

Trimetoprimul se concentrează în lichidul prostatic şi lichidul vaginal, care sunt mai acide decît plasma.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

1. Pe cale orală

* **Trimetoprim** (Proloprim®, Trimpex®, Trimethoprim®) se prezintă sub formă de tablete de 100 şi 200 mg, pentru administrare pe cale orală. Doza indicată în infecţiile urinare este de 100 mg x 2/zi.

* **Cotrimoxazol** (Co-trimoxazole®, Bactrim®, Septra®,Biseptol(+)) este o asociere de 80 mg Trimetoprim + 400 mg Sulfametoxazol/tabletă. Spectrul de acţiune cuprinde: Pneumocystis carinii, Shigella (infecţii sistemice), Salmonella, Serratia, Haemophilus influenzae. Doze uzuale: 2 tablete x2/zi, la 12 ore interval sau câte 1 tabletă x 4/zi, la 6 ore interval. La copii, 6 mg-8 mg (medie 5 mg)/kgc/zi Trimetoprim.

2. Pe cale i.v.

80 mg Trimetoprim + 400 mg Sulfametoxazol/5 ml, soluţie injectabilă, în fiole de 5, 10, 20, 30 ml; se administrează i.v. în diluţie cu 5% dextroză (125 ml soluţie), în timp de 60-90 minute.

3. Administrarea orală de Pirimetamină + Sulfonamide este indicată în:

- leishmanioze;
- toxoplasmoze;
- malaria cu *Plasmodium falciparum* (Fansidar®)

Efecte adverse:

- anemii megaloblastice, leucopenii, granulocitopenii, care pot fi prevenite prin administrarea simultană de Acid folinic 6-8 mg/zi;
- vărsături, febră, vasculite, lezare renală, tulburări SNC (când este asociat cu Sulfonamidele);
- diaree.

Scanned with OKEN Scanner

ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE

I. Penicilinele

În 1929, Fleming a observat liza coloniilor de stafilococi pe plăci de cultură infectate cu *Penicillium.* În 1940, Chain, Florey şi colab. au obţinut primele peniciline din culturi de *Penicillium notatum.* Din 1949, au fost utilizate, în cantităţi minimale, penicilinele G. După 1957 (Chain, Rolinson şi Batchelor) au fost obţinute peniciline de semisinteză, rezistente la acţiunea beta-lactamazelor bacteriene, stabile la pH acid şi/sau active atât împotriva bacteriilor Gram(+) cât şi împotriva celor Gram(-).

Structura chimică

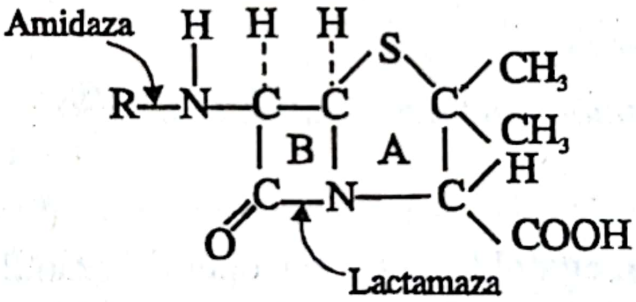


Fig. 194. Peniciline

Penicilinele prezintă un inel thiazolidinic (A) ataşat la un inel beta-lactamic (B) care "poartă" un grup amino secundar (R-NH). Radicalul acidic poate fi separat de grupul amino de către bacterii şi alte amidaze. Structuri similare de bază, încorporând un inel beta-lactam (lactama este o amidă internă), prezintă cefalosporinele şi familia monobactamelor. Integritatea structurală a acidului 6-amino-penicilamic este esenţială pentru activitatea biologică a moleculelor. Dacă inelul beta-lactamic este clivat enzimatic de către beta-lactamazele bacteriene, produsul rezultat (acidul penicilloic) este lipsit de activitate antibacteriană. Totuşi, el poartă un determinant antigenic al penicilinelor şi acţionează ca structură sensi-

Scanned with OKEN Scanner

bilizantă (poate fi utilizat în testările cutanate, ataşat la lanţuri peptidice). Produsele obţinute prin hidrolize alcaline ale penicilinelor contribuie, de asemenea, la sensibilizare.

Ataşarea diferiţilor radicali (R) la grupul amino al acidului 6-amino-penicilanic determină proprietăţile farmacologice esenţiale ale moleculelor rezultate.

Penicilinele folosite în clinică, pot fi încadrate în următoarele grupe:

1. Peniciline cu acţiune mai mare pe Gram(+), activitate mică pe Gram(-) şi sensibile la hidrolize prin beta-lactamaze:

* **Penicilinele G**

2. Peniciline relativ rezistente la beta-lactamazele stafilococice, dar cu activitate mai mică împotriva microorganismelor Gram(+) şi inactive pe Gram(-):

* **Nafcilina**
* **Meticilina**

3. Peniciline cu acţiune relativ crescută împotriva bacteriilor Gram(-) şi Gram(+), dar sensibile la acţiunea beta-lactamazelor:

* **Carbenicilina**
* **Ticarcilina**

4. Peniciline relativ stabile la acţiunea sucului gastric, utilizabile pe cale orală:

* **Penicilina V**
* **Ampicilina**
* **Cloxacilina**

În formă de săruri cristaline, penicilinele sunt stabile chiar ani de zile (la 4°C). Soluţiile îşi pierd activitatea (în 24 de ore la 20°C) şi ar trebui preparate în momentul administrării.

Activitatea antimicrobiană a medicamentelor beta-lactamice

Mecanismul de acţiune implică lezarea peretelui celulei bacteriene. Etapele de acţiune sunt:

1. ataşarea la proteine specifice, care leagă penicilinele (PBP), care servesc ca receptori ai medicamentului pe bacterie;

Scanned with OKEN Scanner

2. inhibarea sintezei peretelui bacterian prin blocarea transpeptidării peptidoglicanului;
3. activarea enzimelor autolitice în peretele celular, care determină leziuni ce provoacă moartea bacteriilor.

Penicilinele şi cefalosporinele nu "atacă" celulele bacteriene metabolic inactive.

Rezistenţa la peniciline

Se poate realiza prin:

1. producerea de beta-lactamaze, care distrug inelul beta-lactamic al penicilinelor (*Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* şi tulpini de gonococi); rezistenţa de acest tip se realizează prin transfer de plasmide;

2. lipsa receptorilor specifici bacterieni pentru peniciline sau lipsa permeabilităţii pentru medicamente a unor bacterii, astfel încât medicamentul nu poate să se ataşeze la receptori;

3. la unele bacterii nu pot fi activate enzimele autolitice din perete = "microorganisme tolerante" (de exemplu, unii stafilococi, streptococi, *Listeria*); aceste bacterii sunt inhibate, dar nu "ucise";

4. microorganisme lipsite de perete (*Mycoplasmele*, formele L) sau cele metabolic inactive sunt insensibile la acţiunea penicilinelor, deoarece ele nu sintetizează peptidoglicani;

5. deficit sau inaccesibilitate la receptorii PBP.

Farmacocinetică

După administrarea parenterală, absorbţia celor mai multe peniciline este completă şi rapidă. Din cauza iritaţiei şi durerii locale prin administrarea i.m., de multe ori se preferă administrarea i.v.

După administrarea orală, absorbţia diferă în funcţie de stabilitatea la pH-ul acid şi legarea de proteine. Se administrează după aproximativ o oră de la ingestia alimentelor.

După absorbţie, sunt larg distribuite în lichidele organismului şi în ţesuturi. Sunt insolubile în lipide şi, de aceea, nu intră în peretele celulelor vii ale organismului-gazdă.

Preparate speciale cu peniciline au fost desemnate pentru o absorbţie "întârziată", lentă şi menţinerea unor nivele joase în sânge şi ţesuturi, o perioadă mare de timp:

Scanned with OKEN Scanner

* **Benzatin-penicilina G** ;
* **Procain-penicilina** (realizează nivele eficiente 24 ore după o singură administrare i.m).

Meningitele pneumococice şi meningococice pot fi tratate cu peniciline în administrare sistemică sau intrarahidiană. Nivelele crescute de Penicilină în L.C.R. în tratamentul meningitelor, sunt datorate următorilor factori:

1. creşte permeabilitatea meningelor;
2. este inhibat transportul activ normal al penicilinei în afara L.C.R.;
3. se realizează unele legări ale penicilinelor la proteine din L.C.R.

Absorbţia penicilinelor se realizează şi la nivel pleural, pericardic, dar într-o mai mică măsură.

Cea mai mare parte din Penicilina absorbită este excretată rapid, prin rinichi, în urină: 10% prin filtrare glomerulară şi 90% prin secreţie tubulară

(2 g/oră la adult). O mică parte este excretată pe alte căi. Nafcilina este excretată 80% prin tractul biliar şi 20% prin secreţie tubulară.

Secreţia tubulară poate fi parţial blocată cu Probenecid.

Penicilina este excretată prin spută şi lapte (3-15%).

Asocierea penicilinei cu Acidul clavulanic îi conferă rezistenţă la acţiunea ß-lactamazelor. Un alt inhibitor de ß-lactamază este Sulbactam-ul.

Utilizări clinice

* **Penicilinele G** (Penicillin G®, Pentids®, Pfizerpen®, Penicilina G potasică(+), Penicilina G sodică(+))

Spectrul de activitate cuprinde:

- pneumococi, streptococi;
- meningococi;
- tulpini de stafilococi care nu produc ß-lactamaze;
- gonococi;
- *Treponema pallidum* şi alte spirochete;
- *Bacillus anthracis*;
- specii de *Clostridium*;

Scanned with OKEN Scanner

- *Actinomyces*;
- *Listeria*;
- *Bacteroides* (fără *Bacteroides fragilis*).

Se prezintă sub formă de tablete conţinând 0,2; 0,25; 0,4; 0,5 şi 0,8 milioane UI/tabletă şi sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile conţinând 0,2; 0,5; 1,5; 10 şi 20 milioane UI.

Doze: 600000-5000000 UI x 4/zi, la 6 ore interval.

Se poate administra pe cale orală, i.m., i.v. şi în perfuzie.

Preparatele româneşti (Penicilina G potasică şi Penicilina G sodică) se prezintă numai sub formă de pulbere pentru preparare de soluţii injectabile, conţinând 200000; 400000; 1000000 şi 5000000 UI. Se administrează pe cale i.m., i.v. sau în perfuzii.

În endocarditele enterococice Penicilina G se asociază cu aminoglicozide. În septicemiile cu floră polimicrobiană se utilizează asocierea: Penicilină G + Oxacilină + Metronidazol.

* **Penicilina V** (Penicilina V(+), V-Cillin®, Pen-Vee K®)

Spectrul de activitate este similar cu cel al Penicilinelor G, dar este mai puţin eficace.

Este indicată în: faringite, otite, sinuzite.

Se prezintă sub formă de tablete de 125, 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile conţinând 125, 250 mg/5ml.

Doze: 1-4 g/zi, cu administrare pe cale orală.

Preparatul românesc Penicilina V se prezintă sub formă de comprimate conţinând fenoximetilpenicilină 200000 UI, cu administrare pe cale orală. Doze: 200000-1000000 UI, la 4-6 ore (pe stomacul gol); profilactic, 200000 UI, la fiecare 12 ore.

* **Efitard** (Ledercilin®, Protacillin®) este o asociaţie de Benzilpenicilină, cu acţiune rapidă şi de scurtă durată şi, Procainpenicilină G, cu acţiune lentă şi prelungită; are proprietăţi bactericide faţă de germenii Gram(+) (cu excepţia majorităţii stafilococilor), cocilor Gram(+) şi spirochetelor. Este indicat în infecţii de gravitate medie sau infecţii cronice cu germeni sensibili, sifilis, gonoree, precum şi în profilaxia infecţiilor streptococice ale faringelui şi a reumatismului poliarticular acut.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatul este condiţionat în flacoane conţinând Procainpenicilină G 600000 UI şi Benzilpenicilină potasică 200000 UI, sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţii injectabile.

Doze: 800000 UI x 2/zi, la interval de 12 ore între administrări, i.m., profund sau 1600000-1800000 UI o dată/zi. Se impune prudenţă în insuficienţa cardiacă şi în caz de tulburări de conducere grave. Procaina este incompatibilă cu sulfamidele antibacteriene.

* **Benzatin-penicilina G** (Moldamin(+), Permapen®, Bicillin®) este o sare cu o foarte scăzută solubilitate în apă.

Se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţii injectabile, conţinând 0,3; 0,6; 1,2 şi 2,4 milioane UI/doză.

Doze: este suficientă o singură injecţie i.m. de 1,2 milioane UI pentru tratamentul faringitelor cu streptococ ß-hemolitic de grup A.

* **Ampicilina** (Ampicilina(+), Omnipen®, Polycillin®), **Amoxicilina** (Amoxicilină(+), Amoxicilline®, Amoxil®, Zamocilin®), **Carbenicilina** (Carbenicilline®, Geopen®, Pyopen®), **Ticarcilina** (Ticar®), **Piperacilina** (Pipracil®), **Mezlocilinul** (Mezlin®) şi **Azlocilinul** (Azlin®) prezintă o acţiune puternică faţă de Gram(-), dar sunt inactivate de ß-lactamaze.

* **Ampicilina** se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere cristalină pentru soluţii injectabile conţinând 100, 125, 250 şi 500 mg.

Doze: - 500 mg (1 capsulă) x 3(4)/zi, la intervale de 8, respectiv, 6 ore între dozele administrate, pe cale orală;

- 300 mg/kgc/zi, i.v., în meningitele cu *H.influenzae*, la copii.

Administrarea pe cale orală produce uneori efecte adverse gastro-intestinale (greţuri, diaree).

* **Amoxicilina** este mai bine absorbită la nivel intestinal.

Amoxicilina se prezintă sub formă de tablete de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru preparare de suspensie cu administrare orală, conţinând 150 mg/20 g.

Doze: 500 mg x 3(4)/zi, la 8, respectiv, 6 ore interval între doze, cu administrare pe cale orală. Administrarea pe cale orală va cauza mai rar diaree decât în cazul Ampicilinei.

Amoxicilina intră şi în compoziţia preparatului **Augmentin®**, care conţine, alături de Amoxicilină, şi Clavulanat potasic, condiţionat sub formă de tablete de 250 sau 500 mg şi sub formă de

Scanned with OKEN Scanner

pulbere pentru preparare de suspensie de uz intern, conţinând 125 şi 250 mg.

* **Carbenicilina** este foarte activă faţă de *Proteus* şi *Pseudomonas aeruginosa*. Se prezintă sub formă de tablete de 382 mg, pentru administrare orală şi sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă, condiţionată în flacoane conţinând 1 g sau 5 g, de sare disodică a Carbenicilinei.

Poate produce urticarie, erupţii cutanate alergice diverse, rareori, şoc anafilactic, greaţă, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie, creşterea transaminazelor serice, hepatită, nefrită interstiţială. La bolnavii cu insuficienţă renală severă, poate provoca anemie hemolitică şi accidente hemoragice.

* **Ticarcilina** are acelaşi spectru antibacterian ca şi Carbenicilina, dar este mai eficace "in vitro" faţă de *Pseudomonas aeruginosa.*

Se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile, condiţionată în fiole conţinând 1; 3 şi 6 g. Nu se administrează decât pe cale parenterală.

În preparatul **Timentin®**, Ticarcilina este asociată cu Clavulanat potasic şi se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile (3 g Ticarcilină + 0,1 g Acid clavulanic).

Peniciline rezistente la ß-lactamaze:

* **Oxacilina** (Oxacilin(+), Bactocill®, Prostaphlin®) se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere, în flacoane conţinând Oxacilină sodică 250 mg sau 500 mg, pentru preparare de soluţii injectabile.

* **Cloxacilina** (Tegopen®) se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru preparare de soluţii cu administrare orală, conţinând 125 mg/5 ml.

* **Dicloxacilina** (Dynapen®) se prezintă sub formă de capsule de 125, 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru soluţii cu administrare orală, conţinând 62,5 mg/5 ml.

* **Nafcilina** (Unipen®, Nafcil®, Nallpen®) se prezintă sub formă de capsule de 250 mg, tablete de 500 mg, pulbere pentru soluţii cu administrare orală conţinând 250 mg/5 ml şi pulbere pentru preparare de soluţii cu administrare parenterală (i.v., i.m.), condiţionată în fiole conţinând 1 sau 2 g.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele pentru Penicilinele rezistente la ß-lactamaze sunt: 0,25-0,5 g x 4(6)/zi, pe cale orală, la o oră după masă. Intervalele între dozele parţiale sunt de 6, respectiv, 4 ore. Este posibilă şi administrareă pe cale parenterală. Se leagă de proteine în proporţie de 95-98%.

* **Meticilina** (Staphcillina®), condiţionată sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile, este mai nefrotoxică decât Nafcilina şi, de aceea, este foarte rar utilizată.

* O penicilină cu rezistenţă foarte mare la ß-lactamaze, este **Temocilina** (Temopen®), activă pe Gram(+), Gram(-) şi anaerobi. Are o acţiune mai puternică pe enterobacterii decât Ampicilina. Este activă pe *H.influenzae*. Produce însă un puternic dismicrobism.

Reacţii adverse ale Penicilinelor:

1. Reacţii alergice de tip I şi de tip III, cu alergizare încrucişată.
2. Reacţii toxice:
   - sunt iritante pentru SNC, crescând excitabilitatea neuronilor; nu se administrează mai mult de 15000-20000 UI pe cale intrarahidiană;
   - sunt nefrotoxice şi, de aceea, se vor administra cu prudenţă la persoanele cu insuficienţă renală;
   - local, determină: durere, induraţie, tromboflebite, reacţii degenerative;
   - dozele foarte mari determină tulburări gastro-intestinale;
   - Meticilina poate determina nefrite, granulocitopenii;
   - Carbenicilina determină alcaloză hipokaliemică şi creşterea transaminazelor serice, precum şi tulburări ale hemostazei;
3. Reacţii biologice: terapia orală poate determina suprainfecţii şi dismicrobism intestinal.

II. Cefalosporinele

Din fungii de *Cephalosporium* s-au obţinut antibiotice cu spectrul de acţiune al Penicilinelor, dar rezistente la ß-lactamaze şi active atât împotriva bacteriilor Gram(+), cât şi a celor Gram(-).

Cefalosporinele prezintă un nucleu comun, 7-amino-cephalosporanic:

Scanned with OKEN Scanner

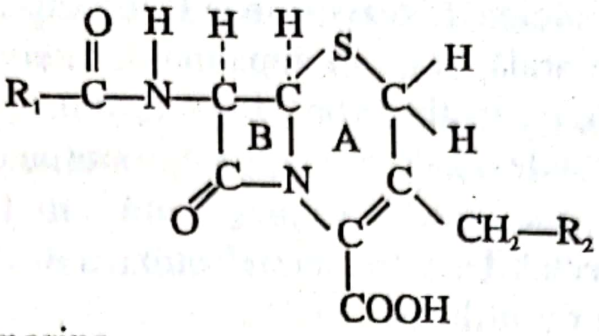


Fig. 195. Cefalosporine

Cephamicinele (obţinute prin fermentaţie, din *Streptomyces*) şi unele medicamente, cum ar fi Moxalactamul (obţinut prin sinteză) seamănă cu Cefalosporinele, dar sunt considerate, de unii autori, în afara grupului.

Cefalosporinele au o GM = 400-450. Sunt hidrosolubile şi relativ stabile la modificările de pH şi de temperatură. Ele variază în ceea ce priveşte rezistenţa la ß-lactamaze.

Activitatea antimicrobiană

Mecanismul de acţiune este analog cu al Penicilinelor, parcurgând aceleaşi 3 etape.

Rezistenţa la cefalosporine se obţine prin:
- "por" de penetraţie al bacteriei prin medicament;
- lipsa PBP pentru un medicament specific;
- degradarea medicamentului prin ß-lactamaze (cefalosporinaze);
- apariţia unor ß-lactamaze speciale în cursul tratamentului unor germeni Gram(-) (*Enterobacter*, *Serratia*, tulpini de *Pseudomonas*);
- scăderea activării enzimelor autolitice în peretele celulei bacteriene.

Cefalosporinele au fost împărţite în 3 grupe sau "generaţii", împărţire dependentă mai mult de spectrul de activitate antimicrobiană.

Toate cefalosporinele sunt inactive pe enterococi şi pe stafilococii rezistenţi la Meticilină.

1. Cefalosporinele de generaţia I

Includ următoarele preparate: Cefadroxil, Cefazolin, Cephalexin, Cephalothin, Cephapirin şi Cephradine.

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- coci Gram(+): pneumococul, *Streptococcus viridans*, Streptococi hemolitici de grup A, *Staphilococcus aureus*;
- bacterii Gram(-): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

a. Preparate cu administrare orală:

* **Cephalexin** (Keflex®) se prezintă sub formă de capsule de 250, 500 mg, tablete de 250 mg, 500 mg, 1 g şi pulbere pentru prepararea de suspensii orale cu 125, 250 mg/5 ml. Dozele folosite sunt de 0,25-0,5 g x 4/zi, la intervale de 6 ore între doze.
* **Cephradine** (Anspor®, Velosef®) se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru prepararea de suspensii orale cu 125, 250 mg/5 ml.

Dozele folosite sunt de 0,25-0,5 g x 4/zi, la intervale de 6 ore între doze.

* **Cefadroxil** (Duricef®, Ultracef®) se prezintă sub formă de capsule de 500 mg, tablete de 1 g şi pulbere pentru prepararea de suspensii orale cu 125, 250 mg/5 ml.

Doze: 0,5-1 g x 2/zi, la intervale de 12 ore între administrări.

Preparatele cu administrare orală se excretă preponderent prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. Probenecidul le creşte nivelele serice.

b. Preparate cu administrare i.v.:

* **Cefazolin** (Ancef®, Kefzol®) se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile, conţinând 0,25; 0,5; 1,5 g substanţă activă.

Doze: 1-2 g x 3/zi, la intervale de 8 ore între administrări.

* **Cephalotin** (Keflin®, Seffin®) se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile, corespunzător la 0,5, 1, 2, 4 g Cefalotină.

Dozele folosite sunt de 1-2 g la intervale de 4-6 ore.

* **Cephapirin** (Cefadyl®) se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile, corespunzător la 0,5, 1, 2, 4 g Cephapirin.

Dozele folosite sunt de 1-2 g la interval de 4 (6) ore.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele cu administrare i.v. se excretă pe cale renală.

c. Preparate cu administrare i.m.: este o cale de administrare rar folosită, deoarece cefalosporinele produc durere locală. Acest efect local este de mai mică intensitate în cazul Cefazolinului.

Cefalosporinele de generaţia I prezintă un spectru îngust de activitate (pneumococi, streptococi viridans, streptococi hemolitici din grupul A, S. aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis). Nu sunt toxice. Formele orale nu sunt eficiente în infecţiile sistemice. Nu pătrund în SNC şi nu pot fi utilizate în tratamentul meningitelor.

2. Cefalosporinele de generaţia a II-a

Includ următoarele preparate: Cefaclor, Cefamandole, Cefmetazole, Cefonicid, Ceforanide, Cefoxitin, Cefuroxime.

Spectrul de acţiune este mai larg, extinzându-se şi asupra bacteriilor Gram(-) care nu erau sensibile la Cefalosporinele de generaţia I. Sunt utile în infecţiile cu anaerobi (peritonite, diverticulite).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

a. Preparate cu administrare orală:

* **Cefaclor** (Ceclor®) se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg şi sub formă de pulbere pentru prepararea suspensiilor orale cu 125, 250 mg/5 ml.

Doze: 10-15 mg/kgc/zi, în 3-4 doze parţiale, la interval de 8, respectiv, 6 ore între administrări; la copii, 20-40 mg/kgc/zi, până la maximum 1 g/zi.

b. Preparate cu administrare parenterală (i.m. şi, în special, i.v.):

* **Cefamandole** (Mandol®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 0,5, 1, 2, 10 g, condiţionată în fiole. Se administrează pe cale i.v. şi i.m.

* **Cefmetazole** (Zefazone®) se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile, în flacoane conţinând 1,2 g, pentru administrare i.v.

Scanned with OKEN Scanner

* **Cefonicid** (Monocid®) se prezintă sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă, în flacoane conţinând 0,5; 1 şi 10 g.
* **Ceforanide** (Precef®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile cu administrare i.m., i.v., condiţionată în fiole conţinând 0,5; 1 şi 10 g.
* **Cefoxitin** (Mefoxin®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţii injectabile, condiţionată în fiole conţinând 2 şi 10 g.

c. Preparate cu administrare orală şi injectabilă:

* **Cefuroxime** (Zinacef®, Ceftin®, Kefurox®) se prezintă sub formă de tablete de 125, 250, 500 mg şi sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile, condiţionată în fiole conţinând 0,75 sau 1,5 g.

Administrarea i.m. produce durere la locul injectării.

În insuficienţa renală, dozele se ajustează.

3. Cefalosporinele de generatia a III-a

Cuprind următoarele preparate: Cefixime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefotetam, Ceftazidime, Ceftizoxime, Ceftriaxone, Moxalactam.

Spectrul de acţiune se extinde la Gram(-) insensibili la cefalosporinele de generaţia a II-a. Pătrund în SNC.

Se administrează i.v. (Cefixime se administrează oral), sub supraveghere medicală. Dozele parţiale se administrează între 12 şi 24 ore.

Excreţia se face preponderent prin căile biliare, de aceea pot fi administrate fără precauţii la persoanele cu insuficienţă renală (Cefoperazone şi Ceftriaxone).

Pot fi utilizate în tratamentul meningitelor, inclusiv cele cu pneumococi, meningococi, *H.influenzae* şi sunt active pe entericii Gram(-). Sunt inactive pe *Pseudomonas aeruginosa*.

Sunt foarte puţin toxice, nu afectează sistemul imunitar. Se pot administra în asociere cu aminoglicozidele.

Preparate, Mod de administrare, Doze.

* **Cefixime** (Suprax®) se prezintă sub formă de tablete de 200 şi 400 mg şi sub formă de pulbere pentru suspensie orală, cu 100 mg/5 ml.

Scanned with OKEN Scanner

* **Cefoperazone** (Cefobid®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole , conţinând 1 sau 2 grame.
* **Cefotaxime** (Claforan®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole, conţinând 1; 2 şi 10 g.
* **Cefotetan** (Cefotan®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, conţinând 1 sau 2 g.
* **Ceftazidime** (Fortaz®, Tazidime®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole conţinând 0,5; 1 şi 2 g.
* **Ceftizoxime** (Cefizox®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole conţinând 1 sau 2 g.
* **Ceftriaxone** (Rocephin®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole conţinând 0,25; 0,5; 1; 2 şi 10 g.
* **Moxalactam** (Moxam®) se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie injectabilă, în fiole conţinând 2 sau 10 g.

Reacţii adverse ale cefalosporinelor:
- alergii: anafilaxie, febră, rash cutanat, nefrite, granulocitopenii, anemii hemolitice;
- toxicitate: iritaţie locală, tromboflebite, nefrite interstiţiale, necroze tubulare renale;
- cefalosporinele ce conţin un grup metil-tio-tetrazol (Moxalactan, Cefamandole, Cefmetazole, Cefotetan, Cefoperazone) determină frecvent hipoprotrombinemie, sângerări severe prin interferarea cu funcţia plachetară şi reacţii disulfiran-like;
- suprainfecţii cu stafilococi şi enterococi.

III. Alte medicamente beta-lactamice

1. Monobactamele prezintă un inel monociclic beta-lactamic:

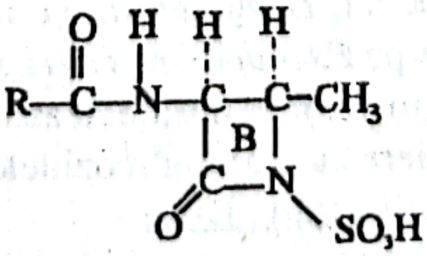


Fig. 196. Monobactame

Sunt rezistente la ß-lactamaze şi active faţă de *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*. Nu sunt active pe Gram(+) şi anaerobi.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Aztreonamul** (Azactam®) are un spectru de acţiune asemănător aminoglicozidelor. Se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile (0,5; 1; 2 g), cu administrare i.v., la 8 ore interval, în doză de 1-2 g, atingând nivelul seric maxim de 100 g/ml. Timpul de înjumătăţire este de 1-2 ore, fiind mult prelungit în insuficienţa renală.

Determină reacţii adverse reprezentate de: creşterea transaminazelor serice, rash cutanat, suprainfecţii cu stafilococi şi enterococi.

2. Inhibitorii de ß-lactamaze

Sunt reprezentaţi de:

* **Acidul clavulanic:**

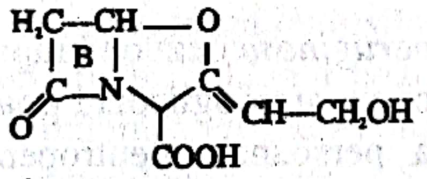


Fig. 197. Acid clavulanic

Acidul clavulanic, combinat cu Amoxicilina sau Ticarcilina, este eficient în tratamentul infecţiilor respiratorii cu *H.influenzae* producător de ß-lactamază.

* **Sulbactam-ul**: combinat cu Ampicilina, este eficient în tratamentul unor infecţii variate, cauzate de microorganisme producătoare de ß-lactamază, deşi se pare că este mai puţin eficient în infecţiile mixte intraabdominale şi ginecologice, decât Clindamicina asociată cu un aminoglicozid.

3. Carbapenemele sunt o nouă clasă de medicamente care aparţin antibioticelor beta-lactamice:

Scanned with OKEN Scanner

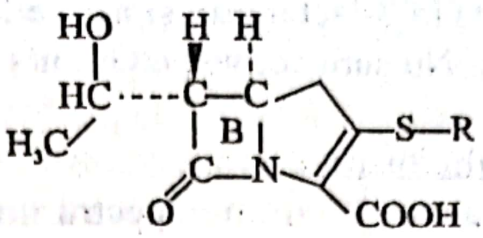


Fig. 198. Carbapeneme

Primul agent al acestei clase, care a fost intens studiat din punct de vedere al acţiunii sale faţă de infecţii la om, este **Imipenem**. Spectrul de acţiune al acestui preparat cuprinde bacili Gram(-), Gram(+) şi anaerobi. Este rezistent la ß-lactamaze, dar este inactivat de dihidropeptidaze în tubii renali, astfel încât se găsesc în concentraţii scăzute în urină. De aceea, se administrează împreună cu inhibitorii de dihidropeptidaze: **Cilastatin®** (preparatul **Primaxin®** = Imipenem + Cilastatin).

Primaxin se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole conţinând 250 sau 500 mg imipenem.

Pseudomonas aeruginosa dezvoltă rapid rezistenţă.

O combinaţie cu un aminoglicozid poate fi utilă în tratamentul bolilor febrile la persoanele neutropenice. Poate determina următoarele efecte adverse: alergii, greţuri, vărsături, rash cutanat, reacţii locale, iar în doze foarte mari, convulsii.

Dozele de Imipenem folosite sunt de 0,5-1 g, administrate la 6 ore interval, pe cale i.v.

CLORAMFENICOLUL

Cloramfenicolul a fost primul antibiotic izolat din culturile de *Streptomyces venezuelae*, în 1947 şi a fost sintetizat în 1949, fiind primul antibiotic obţinut complet prin sinteză, cu producere pe scară industrială. Este singurul reprezentant al tipului său.

Scanned with OKEN Scanner

Structură. Proprietăţi fizico-chimice

Cloramfenicolul în stare cristalină este un compus neutru şi stabil chimic, având următoarea structură:

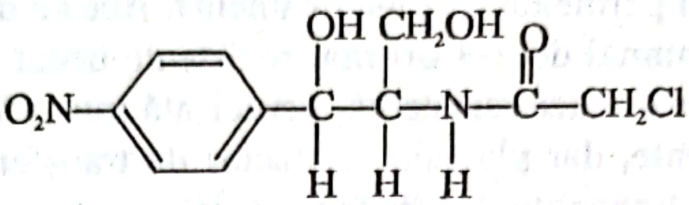


Fig. 199. Cloramfenicol

Este solubil în alcooli şi puţin solubil în apă. Succinatul de Cloramfenicol este puternic solubil în apă şi este hidrolizat în ţesuturi, cu eliberare de Cloramfenicol liber; el este utilizat pentru administrare parenterală.

Mecanism de acţiune. Spectrul de activitate antibacteriană

Cloramfenicolul este un puternic inhibitor al sintezei proteice microbiene şi are un efect minor şi pe alte funcţii metabolice microbiene. Cloramfenicolul se leagă reversibil la un situs pe un receptor localizat pe subunitatea 50S a ribozomului bacterian. La acest nivel, el interferă puternic cu încorporarea aminoacizilor în peptidele nou formate, prin blocarea acţiunii peptidil-transferazei. De asemenea, Cloramfenicolul inhibă sintezele proteice mitocondriale în măduva osoasă la mamifere, dar nu afectează puternic alte celule intacte.

Cloramfenicolul este bacteriostatic pentru multe specii bacteriene şi pentru rickettsii, dar este ineficient faţă de chlamydii. Acţiunea sa este reversibilă prin înlăturarea medicamentului. Cele mai multe bacterii Gram(+) sunt inhibate de Cloramfenicol în concentraţii de 1-10 g/ml, iar unele specii de bacterii Gram(-) sunt inhibate în concentraţie de 0,2-5 g/ml.

Cloramfenicolul poate avea efect bactericid pentru:
- *Haemophilus influenzae*;
- *Neisseria meningitidis*;
- unele tulpini de *Bacteroides*.

Sunt sensibile la Cloramfenicol şi unele tulpini de *Salmonella*, dar rezistenţa mediată prin plasmide, la Cloramfenicol, se pare că a crescut ca frecvenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistanţa bacteriană la Cloramfenicol se obţine la cele mai multe specii din populaţiile bacteriene sensibile, prin mutaţii (rezultă mutante mai puţin permeabile la medicament). Aceste mutante sunt în mod obişnuit numai de 2-4 ori mai rezistente decât populaţiile parentale. Nu se relizează rezistenţă incrucişată între Cloramfenicol şi alte medicamente, dar plasmidele (factor de transfer al rezistenţei, RTF) pot transmite rezistenţa la multe medicamente (Cloramfenicol, Tetraciclină, Streptomicină etc.), de la unele bacterii la altele, prin conjugare. O astfel de rezistenţă mediată prin plasmide, la Cloramfenicol, rezultă din producerea cloramfenicol-acetil-transferazei, o enzimă bacteriană care distruge medicamentul. Rezistenţa transmisă prin plasmide este foarte puternică.

Farmacocinetică

După administrare orală, Cloramfenicolul cristalin este rapid şi complet absorbit. Cu doze zilnice de 2 g, pe cale orală, nivelele sanguine obişnuite ating 8 g/ml. Cloramfenicolul palmitat, administrat pe cale orală, la copii, în doze de peste 50 mg/kgc/zi, este hidrolizat în intestin, pentru a elibera rapid Cloramfenicol liber, dar nivelele sanguine obişnuite foarte rar depăşesc 10 g/ml.

Pentru injecţii parenterale, Succinatul de cloramfenicol, în doză de 25-50 mg/kgc/zi, pe cale i.v., eliberează rapid Cloramfenicol liber prin hidroliză, determinând nivele sanguine uneori mai mici decât acelea obţinute prin administrarea orală a medicamentului.

După absorbţie, Cloramfenicolul este larg distribuit în toate ţesuturile şi fluidele organismului, inclusiv SNC şi LCR. De fapt, concentraţia Cloramfenicolului în SNC poate fi egală cu cea din ser, proprietate folosită în tratamentul infecţiilor SNC.

Cloramfenicolul circulant se leagă de proteine în proporţie de aproximativ 30%. Medicamentul pătrunde cu uşurinţă prin membranele celulare. Cea mai mare parte a medicamentului este inactivată în organism, fie prin conjugare cu acidul glucuronic (în special în ficat), fie prin reducere la arilamine inactive. Excreţia Cloramfenicolului activ (aproximativ 10% din totalul dozei administrate) şi a produşilor de degradare inactivi (aproximativ 90% din total) se realizează pe cale urinară. Medicamentul activ e eliminat

Scanned with OKEN Scanner

prin filtrare glomerulară şi produşii inactivi numai prin secreţie tubulară. Cantităţi mici din medicamentul activ sunt excretate în bilă sau fecale. Dozele de Cloramfenicol nu trebuie scăzute în insuficienţa renală, dar ar trebui puternic scăzute în insuficienţa hepatică.

Indicaţii:

Este indicat în puţine tipuri de infecţii:

1. Salmoneloze, de ex., febra tifoidă (unele tulpini din America Centrală şi America de Sud sunt rezistente), febrele paratifoide. Dozele administrate la adulţi sunt de 2-3 g/zi, 14-21 zile, pe cale orală, iar la copii sunt de 30-50 mg/kgc/zi, 14-21 zile, pe cale orală.

Doze asemănătoare pot fi folosite în infecţii rickettsiene severe.

2. Infecţii cu *Haemophilus influenzae*: meningite, laringotraheite sau pneumonii determinate de tulpini producătoare de ß-lactamaze. Dozele administrate sunt de 50-100 mg/kgc/zi, 8-14 zile, pe cale orală sau pe cale i.v., în funcţie de răspunsul clinic şi modificările LCR.

Ampicilina este însă medicamentul de elecţie în cazul infecţiilor cu *H.influenzae*. Cloramfenicolul se foloseşte în cazul tulpinilor rezistente de *H.influenzae*.

Ceftriaxonul sau Cefotaximul sunt medicamente alternative în aceste situaţii.

3. Infecţii meningococice, la pacienţi cu hipersensibilitate la Penicilină.

4. Infecţii cu anaerobi sau mixte ale SNC (de exemplu, în abcese cerebrale).

5. Foarte rar, ca o alternativă la tratamentul cu Tetraciclină, se poate administra în infecţiile severe rickettsiene.

6. Poate fi utilizat în tratamentul local, în infecţiile oculare, datorită spectrului larg antibacterian şi puterii mari de penetrare în umorile apoase.

Nu este eficient în infecţiile cu *Chlamydii*.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse:

1. Tulburări gastro-intestinale: la 1,5-2,5 g/zi, pot apare greţuri, vărsături şi diaree, în 2-5 zile, în special la adulţi. După 5-10 zile apare o alterare a florii microbiene, cu candidoze de suprainfecţie (în special la nivelul mucoasei bucale şi vaginale).

2. Efecte medulotoxice: la doze mai mari de 50 mg/kgc/zi, determină vacuolizare marcată a hematiilor în măduvă, anemie, reticulocitopenie. Aceste efecte dispar în mod obişnuit la întreruperea tratamentului cu Cloramfenicol. Se pare că aceste tulburări sunt datorate unei opriri a maturării, asociate cu o creştere a concentraţiei serice a fierului şi o deprimare a nivelelor fenilalaninei şi nu sunt legate de eventualitatea rară a anemiei aplastice.

Anemia aplastică este o consecinţă rară a administrării Cloramfenicolului pe orice cale. Este probabil o reacţie idiosincratică genetic determinată a unui individ. Nu este legată de doză sau de perioada de administrare, dar este mai frecventă în administrarea prelungită. Este în general ireversibilă şi fatală. Anemia aplastică apare cu o frecvenţă de 13 ori mai mare după Cloramfenicol, decât în mod spontan. Leucemia poate apare după dezvoltarea unei anemii hipoplastice.

Efectele medulotoxice apar tardiv, după încetarea tratamentului.

3. Toxicitatea pentru nou-născut:

Nou-născutul nu are un mecanism eficient de conjugare cu acid glucuronic, pentru degradarea şi detoxifierea Cloramfenicolului. În consecinţă, când se administrează copiilor doze de 75 mg/kgc/zi sau mai mult, medicamentul se poate acumula, determinând *"sindromul cenuşiu"*: cu vomă, "copil flasc", hipotermie, şoc şi colaps. Pentru a preveni acest sindrom, Cloramfenicolul trebuie utilizat cu precauţie la copii, limitând dozele la 50 mg/kgc/zi (sau mai puţin) la copiii la termen şi 30 mg/kgc/zi (sau mai puţin) la prematuri.

4. Efecte Herxheimer: distrugerea masivă a bacteriilor Gram(-) cu eliberarea de endotoxine.

Interacţiuni medicamentoase

Cloramfenicolul poate creşte timpul de înjumătăţire plasmatic şi poate creşte nivelele sanguine de Fenitoin, Tolbutamidă, Clor-

Scanned with OKEN Scanner

propamidă şi Warfarină. Aceste efecte se atribuie inhibării enzimelor microsomale hepatice de către Cloramfenicol.

Cloramfenicolul poate precipita multe medicamente în soluţii. Ca şi alte substanţe bacteriostatice inhibitoare ale sintezelor proteice bacteriene, Cloramfenicolul poate antagoniza acţiunea bactericidă a Penicilinelor sau Aminoglicozidelor.

Preparate. Mod de administrare

* **Cloramfenicolul** (Chloromycetin®) se administrează oral, sub formă de capsule de 250 sau 500 mg sau suspensie cu 150 mg/5 ml. Pentru administrare parenterală se prezintă sub formă de pulbere pentru preparare de soluţii injectabile (100 mg/ml).

TETRACICLINELE

Tetraciclinele reprezintă un grup mare de medicamente cu structură de bază şi activitate antimicrobiană comună. Clortetraciclina, izolată din *Streptomyces aureofaciens*, a fost introdusă în terapie, în 1948. Oxitetraciclina, derivată din *Streptomyces rimosus*, a fost introdusă în 1950.

Tetraciclina, obţinută prin dehalogenare catalitică a Clortetraciclinei, a fost utilizată după 1953. Demeclociclina (Demetilclortetraciclina) a fost obţinută prin demetilarea Clortetraciclinei. Tetraciclinele recent descoperite prezintă o bună absorbţie combinată cu nivele sanguine prelungite.

Structură. Proprietăţi fizico-chimice

Toate tetraciclinele au următoarea structură de bază:

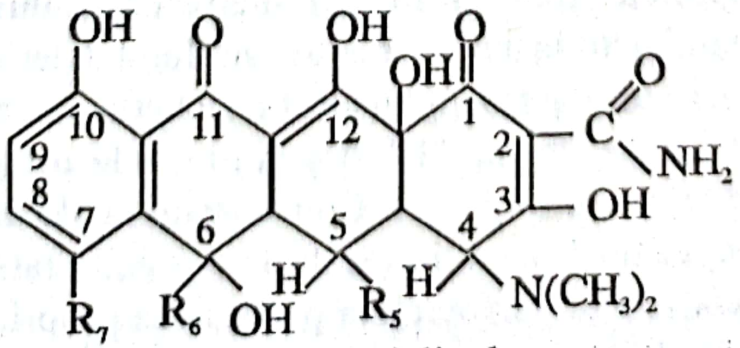


Fig. 200. Formula generală a tetraciclinelor

La Clortetraciclină, R_7 este reprezentat de -Cl, R_6 de $-CH_3$, iar R_5 de -H, având un clearence renal de 35 ml/min. La Oxitetraciclină, R_7 este reprezentat de -H, R_6 de $-CH_3$, iar R_5 de -OH, având un clearence renal de 90 ml/min. La Tetraciclină, R_7 este reprezentat de -H, R_6 de $-CH_3$, iar R_5 de -H, având un clearence renal de 65 ml/min. La Demeclociclină, R_7 este reprezentat de -Cl, R_6 de -H, iar R_5 de -H, având un clearence renal de 35 ml/min. La Metaciclină, R_7 este reprezentat de -H, R_6 de =CH2(nu există -OH în poziţia 6 a Metaciclinei şi a Doxiciclinei), iar R_5 de -OH, având un clearence renal de 31 ml/min. La Doxiciclină, R_7 este reprezentat de -H, R_6 de $-CH_3$ (nu este -OH în poziţia 6 a Metaciclinei şi a Doxiciclinei), iar R_5 de -OH, având un clearence renal de 16 ml/min. La Minociclină, R_7 este reprezentat de $-N(CH_3)_2$, R_6 de -H, iar R_5 de -H, având un clearence renal de 10 ml/min.

Oxitetraciclina este un produs natural. Tetraciclina, Doxiciclina şi Minociclina sunt produse de semisinteză. Tetraciclinele sunt substanţe amfoterice cristaline, cu solubilitate scăzută, de culoare galbenă. Sub formă de hidrocloruri, ele sunt mult mai solubile. Astfel de soluţii sunt acide şi, cu excepţia Clortetraciclinei, sunt destul de stabile din punct de vedere chimic. Rolitetraciclina, obţinută în 1952, a fost primul produs direct solubil în apă, folosit pe cale injectabilă. Clortetraciclina este foarte instabilă "in vitro", activitatea sa scăzând în cea mai mare parte în câteva ore; de aceea, ea nu mai este utilizată în prezent pe scară largă. Tetraciclinele se combină puternic cu ionii metalici bivalenţi şi această chelare poate interfera cu absorbţia şi activitatea moleculei. Tetraciclinele sunt fluorescente (fluorescenţă galbenă) în lumina ultravioletă la 360 nm.

Spectrul de acţiune

Tetraciclinele sunt prototipul medicamentului cu "spectru larg". Ele sunt bacteriostatice pentru multe bacterii Gram(+) şi Gram(-), inclusiv unii germeni anaerobi, rickettssii, chlamydii, mycoplasme, spirochete, forme "L" şi pentru unele protozoare (de exemplu, amoebe, plasmodii etc.). Concentraţii egale de Tetracicline în lichidele organismului sau în ţesuturi au o activitate antimicro- ană aproximativ egală. Minociclina poate avea proprietăţi lipofili- mai mari decât alţi produşi din această grupă. Diferenţele în efi-

Scanned with OKEN Scanner

enţa clinică sunt atribuite proprietăţilor de absorbţie, distribuţie şi excreţie ale fiecărui medicament. Totuşi, există diferenţe mari şi în ceea ce priveşte sensibilitatea diferitelor tulpini ale unei specii date la medicament. Testele de laborator sunt uneori foarte importante.

Mecanism de acţiune

Tetraciclinele pătrund în microorganisme, parţial prin difuziune pasivă şi parţial prin transport activ dependent de energie. Celulele sensibile concentrează medicamentul, astfel încât concentraţia intracelulară a acestuia este mult mai mare decât concentraţia extracelulară. După pătrunderea în celulă, Tetraciclinele se leagă reversibil la receptorii de pe subunitatea 30S a ribozomului bacterian, într-o poziţie care blochează aminoacil-ARNt la situsul acceptor de pe complexul ARNm-ribozom. Aceasta previne în mod eficient adăugarea noilor aminoacizi la lanţul peptidic, inhibând sintezele proteice. Inhibiţia selectivă a sintezelor proteice în microorganisme poate fi explicată prin insuficienta concentrare a Tetraciclinelor în celulele de mamifere. De asemenea, se pare că, spre deosebire de Peniciline (care acţionează aspra unei componente din peretele bacterian ce nu există în organismul mamiferelor), Tetraciclinele acţionează datorită afinităţii crescute pentru ARN-transferaza bacteriana. Ribozomul 70S bacterian are afinitate mult mai mare pentru Tetracicline, decât ribozomul 80S al celulei de mamifer. Tetraciclinele influenţează şi interacţiunea dintre codon şi anticodon.

Rezistenţa microbiană la Tetracicline

Tulpinile rezistente nu prezintă un transport activ prin membranele lor celulare şi, astfel, nu se pot realiza concentraţii eficiente de Tetraciclină în celulele respective. Alternativ, bacteriile rezistente pot fi lipsite de permeabilitatea pasivă la Tetracicline. Gradul de rezistenţă este variabil. Multe specii de bacterii Gram(-) (în special *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* şi coliformii) prezintă o "selecţionare" a unui tip " înalt" de rezistenţă la Tetracicline. Rezistenţa la Tetracicline este în mod obişnuit transmisă prin plasmide. Rezistenţa este crescută chiar atunci când se realizează concentraţii la care iniţial bacteriile respective au fost susceptibile la Tetracicline (de exemplu, pneumococii, *Haemophilus influenzae*, streptococii, *Bacteroides*). Aceasta este o consecinţă a intensei selecţii în

Scanned with OKEN Scanner

populaţiile bacteriene, exercitate de utilizarea Tetraciclinelor pe scară largă. Rezistenţa controlată prin plasmide poate fi transmisă prin transducţie sau prin conjugare. Genele pentru rezistenţa la Tetracicline sunt strâns asociate cu acelea pentru alte medicamente, de exemplu, aminoglicozide, sulfonamide şi Cloramfenicol. Prin plasmide se transmite în mod obişnuit rezistenţa la mai multe medicamente şi nu numai la Tetracicline.

Farmacocinetică

Tetraciclinele sunt absorbite uneori neregulat din tractul gastro-intestinal. O parte din doza administrată pe cale orală rămâne în lumenul intestinal, modifică flora intestinală şi este excretată în materiile fecale. În timp ce absorbţia în intestin este de 30% pentru Clortetraciclină, 60-80% pentru Tetraciclină, Oxitetraciclină şi Demeclociclină, absorbţia este de 90-100% pentru Doxiciclină şi Minociclină. Absorbţia are loc numai în partea superioară a intestinului subţire şi este mai bună în absenţa alimentelor. Ea este scăzută prin chelarea cu diferiţi cationi (Ca^{2+}, Mg^{2+} şi Fe^{2+}) sau cu Al^{3+}, în special în prezenţa laptelui şi a altor antiacide şi la un pH alcalin. Soluţii speciale de Tetracicline sunt preparate pentru administrare parenterală (în mod obişnuit i.v.), la persoane care nu pot lua medicamente pe cale orală. Dozajul parenteral este în general similar cu dozajul oral.

În sânge, 40-80% din diferite Tetracicline se leagă de proteine. Medicamentul este bine distribuit în ţesuturi şi lichidele organismului, cu excepţia LCR, unde concentraţiile sunt scăzute. Minociclina este unica ce realizează concentraţii crescute în lacrimi şi salivă, proprietate care permite eradicarea purtătorilor de gonococ. Tetraciclinele traversează placenta şi se excretă şi prin lapte. Ca rezultat al chelării ionilor de calciu, Tetraciclinele se leagă de oasele în creştere şi de dinţi (de aceea, nu se administrează la femeia însărcinată şi la copii care nu şi-au schimbat prima dentiţie, 8-9 ani, decât în cazuri extreme).

Tetraciclinele absorbite sunt excretate numai în bilă şi urină. Concentraţiile realizate în bilă sunt de 10 ori mai mari decât în ser; unele medicamente excretate în bilă sunt reabsorbite din intestin (ciclul enterohepatic) şi contribuie la menţinerea nivelelor serice. 10% - 50% din variantele de Tetraciclină sunt excretate în urină

prin filtrare glomerulară. 10 - 40% din Tetracicline sunt excretate prin materiile fecale.

Doxiciclina şi Minociclina sunt aproape complet absorbite din intestin şi sunt excretate mult mai lent, determinând o persistenţă a nivelelor serice. Doxiciclina nu necesită o excreţie renală şi nu se acumulează cu insuficienţa renală în mod semnificativ.

Indicaţii:

- constituie medicament de elecţie în infecţiile cu *M.pneumoniae*, chlamydii şi rickettsii;
- infecţii bacteriene mixte: sinuzite, bronşite;
- infecţii cu bacterii Gram(+) şi Gram(-), inclusiv holera şi alte infecţii cu *Vibrio*;
- tratamente de 7 zile cu Tetraciclină pot trata (eradica) infecţii necomplicate cu gonococi producători de penicilinaze şi pot în acelaşi timp controla coexistenţa infecţiilor cu chlamydii;
- pneumonii, infecţii urinare;
- acneea rozacee, pentru capacitatea lor de a influenţa secreţia sebacee a pielii;
- tratamentul infecţiilor pielii;
- 2,5 g Tetraciclină, în doză unică, pe cale orală, se administrează în shigelloze (enterite);
- 200 mg Doxiciclină, în doză unică, e eficientă în holeră. Totuşi, au apărut multe tulpini rezistente la Tetracicline în timpul epidemiilor de holeră;
- tratamentul plăgilor;
- tularemie, brucelloză, leptospiroză (uneori se asociază cu aminoglicozide);
- Minociclina, în doză de 200 mg/zi, pe cale orală, 5 zile (sau Rifampicina) pot eradica stările de purtător de meningococ;
- Doxiciclina este eficientă în profilaxia leptospirozelor;
- ca terapie alternativă, se foloseşte în alergiile la peniciline, în tratamentul: gonoreei, sifilisului, infecţiilor urinare, actinomicoze;
- amoebiaze, malarie;
- Tetraciclinele sunt inhibitori slabi ai acţiunii ADH asupra tubului renal. Demeclociclina este uneori utilizată pentru tratamen-

Scanned with OKEN Scanner

tul sindromului de secreţie inadecvată de ADH, care este asociată cu unele tumori.

Preparate.

* **Oxitetraciclina** (Terramycin®) se prezintă sub formă de capsule sau tablete a câte 250 mg pentru administrare orală. Pentru administrare parenterală se prezintă sub formă de soluţie injectabilă cu 50 sau 125 mg/ml (i.m.) sau sub formă de pulbere în flacoane cu 250 sau 500 mg pentru prepararea de soluţie injectabilă (i.v.).
* **Tetraciclină** (Achromycin V®) se prezintă, pentru administrare orală, sub formă de capsule a câte 100, 250 sau 500 mg, tablete de 250 mg, sau suspensie cu 125 mg/5 ml. Pentru administrare parenterală, se prezintă sub formă de soluţie injectabilă i.m. având 50 sau 150 mg/ml sau pulbere pentru prepararea de soluţii injectabile i.v., în flacoane conţinând 250 sau 500 mg substanţă activă.
* **Demeclociclina** (Declomycin®) se prezintă sub formă de tablete a câte 150 sau 300 mg sau sub formă de capsule de 150 mg pentru administrare orală.
* **Metaciclină** (Rondomycin®) se prezintă sub formă de capsule de 150 sau 300 mg pentru administrare orală.
* **Doxiciclina** (Vibramycin®) se prezintă sub formă de capsule şi tablete a câte 50 sau 100 mg, pulbere pentru prepararea de suspensie cu 25 sau 50 mg/5 ml sau sub formă de sirop cu 50 mg/5 ml. Pentru administrare parenterală, se prezintă sub formă de pulbere în flacoane de 100 sau 200 mg, pentru prepararea de soluţii injectabile.
* **Minociclina** (Minocin®) se prezintă sub formă de tablete şi capsule a câte 50 sau 100 mg sau sub formă de suspensie cu 50 mg/5 ml, pentru administrare orală. Pentru administrare parenterală, se prezintă sub formă de pulbere în flacoane cu 100 mg pentru prepararea de soluţii injectabile.

Mod de administrare. Doze.

1. Calea orală: se administrează la adulţi, câte 0,25 g x 4/zi (la 6 ore); iar la copii 20 mg/kgc/zi. În infecţiile severe se indică doze de 2-3 ori mai mari, pentru cel puţin 3-5 zile.

Dozele minime eficiente sunt:

- Demeclociclina şi Metaciclina = 600 mg;

Scanned with OKEN Scanner

- Doxiciclina = 100 mg;
- Minociclina = 200 mg.

Pentru suprimarea acneei, se administrează 250-500 mg/zi, în special la adolescenţi şi adultul tânăr. Aceste doze mici probabil suprimă activitatea lipazei propionibacteriilor.

2. Calea parenterală: în administrare i.v. se folosesc 0,1 -0,5 g la 6-12 ore, la adulţi, iar la copii 10-15 mg/kgc/zi. Administrarea i.m. determină durere şi reacţii inflamatorii, motiv pentru care se evită. Calea parenterală se foloseşte pentru pacienţii cu rickettsioze grave.

Se pot administra şi pe cale parenterală:

- Doxiciclina (Vibramicin®)
- Minociclina (Minocin®)
- Oxitetraciclina (Terramycin®)
- Tetraciclină (Achromycin V®)

Reacţii adverse

- reacţii de hipersensibilitate: febră, rash cutanat. Sunt foarte rare, dar când apar (1/10000, din care 1/10 mortale) sunt foarte periculoase;
- tulburări gastro-intestinale: greţuri, vărsături, diaree, modificarea florei normale. După administrarea orală, pot apare prurit anal, vaginal, candidoze sau chiar enterocolite cu şoc şi moarte. Greţurile, vărsăturile şi diareea pot fi controlate prin administrarea medicamentului cu alimente sau Carboximetilceluloză, scăderea dozei sau întreruperea medicamentului. Pot apare enterocolite pseudomembranoase cu *Clostridium, difficile* sau enterocolite cu stafilococi, care pot fi tratate prin administrare orală de Vancomicină;
- afectarea structurii oaselor şi dinţilor;
- hepatotoxicitate (la doze de 4 g/zi, pe cale i.v., sau la doze mai mari);
- toxicitate renală: acidoze tubulare renale şi alte leziuni renale, determinând retenţie azotată;
- toxicitate tisulară locală: i.v., pot duce la tromboze venoase; pot determina iritare locală la administrarea i.m.;
- fotosensibilizare (în special la persoanele blonde);
- reacţii vestibulare: tulburări de echilibru, vertije, greţuri, vomă (la 200-400 mg/zi Minociclină, la 35-70% din pacienţi).

Nu se administrează niciodată intrarahidian.

Scanned with OKEN Scanner

AMINOGLICOZIDELE

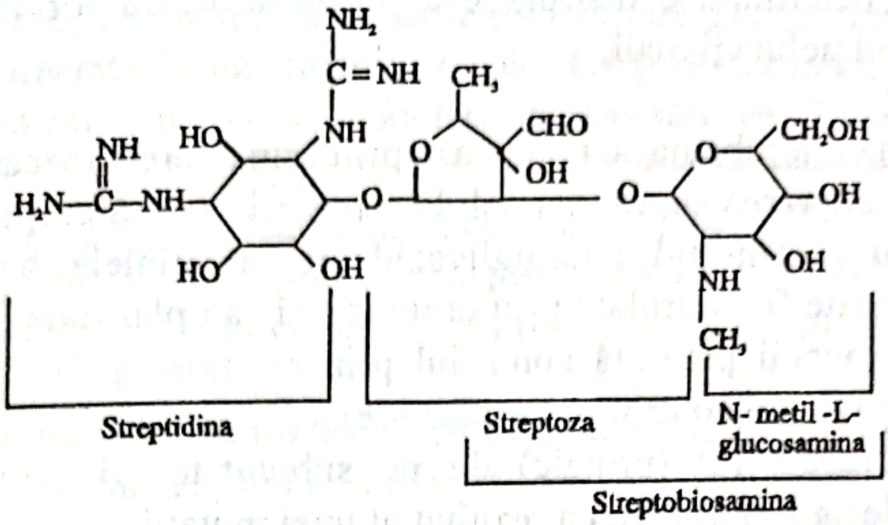
Aminoglicozidele sunt un grup de medicamente cu acţiune bactericidă, structură chimică, spectru antimicrobian şi proprietăţi farmacologice caracteristice. În prezent, din acest grup sunt utilizate:

* **Streptomicina** (al doilea antibiotic introdus în terapie, după Peniciline; primul antibiotic eficient în tratamentul tuberculozei);
* **Kanamicina**
* **Paromomicina**
* **Neomicina**
* **Gentamicina**
* **Tobramicina**
* **Amikacina**

Structura chimică:

Sunt substanţe solubile în apă, stabile în soluţie şi mai active la un pH alcalin, decât la un pH acid. Prezintă un nucleu hexozic, reprezentat fie de streptidină (în structura Streptomicinei), fie de deoxistreptamina (în structura altor aminoglicozide), la care se ataşează glucozamine prin legături glicozidice. Fiecare medicament al grupei este caracterizat de numărul şi tipul de glucozamine.

Scanned with OKEN Scanner



Structura streptomicinei

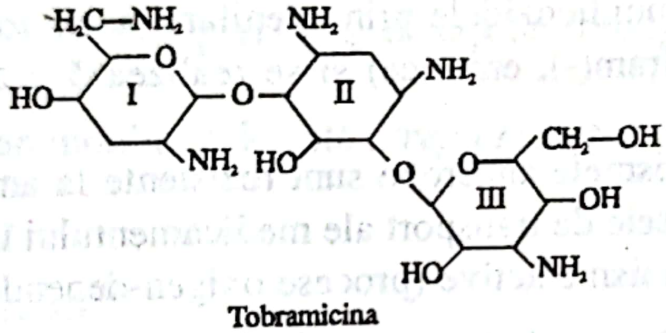


Fig. 201. Aminoglicozide

"In vitro", aminoglicozidele formează complexe cu structurile ß-lactamice, putând reduce activitatea medicamentelor ß-lactamice.

Mecanism de acţiune:

Aminoglicozidele sunt bactericide pentru microorganismele sensibile, prin inhibarea ireversibilă a sintezei proteinelor bacteriene. Iniţial, ele pătrund în interiorul celulelor, prin mecanism de transport parţial pasiv, parţial activ (dependent de procesele de oxidare). După intrarea în celule se leagă pe subunitatea 30S a ribozomului bacterian. Aceşti receptori sunt proteine sub control cromosomal. Sintezele ribozomale proteice sunt inhibate prin Aminoglicozide pe 3 căi:

1. ele interferă cu "complexul" de iniţiere al formării peptidelor;

2. induc o "citire" eronată a codului pentru ARNm, ceea ce determină o încorporare a unor aminoacizi anormali în peptid;

Scanned with OKEN Scanner

3. determină o distrugere a polizomilor, cu formarea unor monozomi nefuncţionali.

Rezistenţa microbiană se realizează prin următoarele mecanisme:

1. alterarea suprafeţei celulare (care interferă cu permeabilitatea sau transportul aminoglicozidelor în celulele bacteriene); aceasta poate fi controlată prin cromozomi sau plasmide (de exemplu, enterococii prezintă controlul prin cromozomi, iar bacteriile Gram(-) prezintă control prin plasmide);

2. receptorul (proteic) de pe subunitatea ribozomală 30S poate fi lezat sau alterat, ca rezultat al unei mutaţii;

3. microorganismele capătă proprietatea de a produce enzime care inactivează aminoglicozidele prin adenilare, acetilare sau fosforilare (bacteriile Gram(-), enterice) şi se realizează prin transfer de plasmide;

4. microorganismele anaerobe sunt rezistente la aminoglicozide, deoarece procesele de transport ale medicamentului în celulele bacteriene prin mecanisme active (procese oxigen-dependente) sunt nefuncţionale.

Farmacocinetică

Aminoglicozidele sunt slab sau deloc absorbite la nivelul tractului gastro-intestinal, dar pot fi absorbite în prezenţa ulceraţiilor. Virtual, întreaga doză orală este excretată prin materii fecale. După injectarea i.m. sunt absorbite bine, atingând maximul concentraţiei sanguine în 30-90 de minute. 10% din medicamentul absorbit se leagă de proteinele plasmatice. Pot fi administrate i.v. Fiind compuşi cu înaltă polaritate, aceste medicamente sunt puternic excluse din SNC şi ochi. În prezenţa unei inflamaţii active, nivelele l.c.r. ating 20% din nivelele plasmatice, iar în meningitele neonatale apar concentraţii şi mai mari. Concentraţiile realizate după administrarea parenterală sunt modeste în majoritatea ţesuturilor, cu excepţia ţesutului renal. Concentraţii modeste se realizează şi în secreţii; în bilă pot atinge 30% din nivelele sanguine. Difuziunea în lichidul pleural sau sinovial poate determina concentraţii de 50-90% din cele plasmatice, cu prelungirea terapiei.

Timpul de înjumătăţire în ser este de 2-3 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Excreţia se realizează numai prin filtrare glomerulară şi este puternic afectată în insuficienţa renală. La persoanele cu insuficienţă renală există pericolul acumulării şi realizării de efecte toxice.

Indicaţiile sunt pentru următorul spectru microbian:

- bacterii enterice Gram(-): septicemii cu aceste bacterii;
- bacteriemii sau endocardite provocate de streptococi fecali sau unele bacterii Gram(-) (uneori, se asociază cu peniciline, care facilitează intrarea aminoglicozidelor în bacterii);
- de asemenea, unele aminoglicozide sunt folosite ca medicaţie antimicobacteriană.

Aminoglicozidele sunt inhibate de sulfonatul polianetol sodic (ca şi polimixinele), precum şi de alţi detergenţi polianionici.

Sursa de aminoglicozide este *Streptomyces griseus* (pentru Streptomicină).

Efecte adverse:

- hipersensibilitate (apare foarte frecvent);
- ototoxicitate (atât leziune cohleară, cu scăderea auzului, cât şi leziune vestibulară, cu vertij, ataxie, pierderea echilibrului);
- nefrotoxicitate;
- la doze mari (neurotoxice) apare blocare neuromusculară, cu paralizie respiratorie. Antidotul, în acest caz, este Gluconatul de calciu sau Neostigmina.

1. Streptomicina

Este izolată dintr-o tulpină de *Streptomyces griseus*, de Waksman şi colab., în 1944.

Dihidrostreptomicina a fost obţinută prin reducerea catalitică a streptomicinei. Ambele au proprietăţi antimicrobiene şi chimice similare, dar dihidrostreptomicina este mai toxică şi a fost abandonată. Tratamentul cu streptomicină singură ar trebui limitat la 5 zile.

Spectrul antimicrobian şi rezistenţa bacteriană sunt tipice pentru aminoglicozide.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile Streptomicinei:

1. TBC şi alte infecţii cu Mycobacterii:

- forme TBC nediseminate: 1 g, i.m., de 2 ori pe săptămână sau pe zi + Isoniazidă sau/şi alte antibiotice antimicobacteriene;
- pneumonia TBC, diseminarea miliară sau meningita la copil: până la 60 mg/kgc/zi, i.m., iniţial în asociere cu alte medicamente;
- meningite: 25 mg diluate în 10 ml ser fiziologic, intrarahidian.

2. Infecţii netuberculoase: infecţii sistemice, ca bruceloză, tularemia, 2-4 g/zi, i.m., fracţionat la 4-8 ore interval.

3. Tratament combinat:

- în infecţii cu bacterii rezistente aparent la aminoglicozide ("in vitro"): peniciline + aminoglicozide; de exemplu, în endocardite cu enterococ se administrează streptomicină (1-2 g/zi, i.m.) + penicilină (pe cale i.v.);
- în tularemie şi bruceloze: streptomicină + tetracicline.

4. În diarei incoercibile se administrează oral; nu se absoarbe intestinal; se absoarbe la nivel gastric.

Reacţii adverse:

- reacţii alergice (febră, rash cutanat, hipersensibilitate, în special în tratamentele prelungite);
- durere moderată la locul injectării;
- tulburări ale funcţiilor vestibulare apar la 10-20% din pacienţii la care se administrează o doză de 1 g/zi, timp de 4 luni, şi la 80% din pacienţii la care se administrează 4 g/zi, timp de 4 luni;
- surditate (însoţită de "zgomote" în urechi);
- administrarea în timpul sarcinii, poate avea efecte nocive asupra produsului de concepţie.

Preparate:

* **Streptomicina** este condiţionată în flacoane conţinând Streptomicină sulfat 1 g, sub formă de pulbere, pentru prepararea de soluţie injectabilă.

Scanned with OKEN Scanner

2. Kanamicina şi Neomicina

Neomicina a fost extrasă de către Waksman, în 1949, din *Streptomyces fradiae*. Kanamicina a fost extrasă în 1957, de către Umezawa, din *Streptomyces kanamyceticus*.

Alţi membri ai grupului sunt Framicetina şi Paromomicina (Humatin®, condiţionată sub formă de capsule de 250 mg, cu administrare orală). Toate au proprietăţi similare.

Spectrul antimicrobian:

Sunt active pe bacteriile Gram(+), Gram(-) şi pe unele micobacterii. Rezistenţă prezintă tulpinile de *Pseudomonas* şi unii streptococi. S-au selecţionat tulpini rezistente de spital ce determină enterocolite grave. Rezistenţa încrucişată între Kanamicină şi Neomicină este completă.

Farmacocinetică

Nu sunt semnificativ absorbite la nivelul tractului gastro-intestinal. După administrare orală, flora intestinală este suprimată sau modificată şi medicamentul este excretat prin fecale. Excreţia se face numai prin filtrare glomerulară în urină.

Indicaţii:

Datorită toxicităţii, administrarea lor parenterală a fost abandonată.

a. Utilizare locală:

- sub formă de soluţie 1-5 mg/ml, sunt folosite pe suprafeţe infectate sau injectate în cavitatea pleurală, spaţii tisulare, abcese.

Doza în această administrare nu trebuie să depăşească 15 mg/kgc/zi, deoarece poate fi absorbită şi există riscul toxicităţii sistemice.

- sub formă de unguente cu 1-5 mg/g, pot fi aplicate în leziuni cutanate infectate sau intranazal pentru infecţii stafilococice. Unele unguente conţin: Neomicină + Bacitracină + Polimixină.

b. Utilizare pe cale orală:

- se administrează câte 1 g la 4-6 ore, 1-2 zile, pentru infecţii intestinale. Se poate combina cu 1 g de Eritromicină bază pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

- în coma hepatică, flora coliformă poate fi suprimată prin administrarea de 1 g de Neomicină la fiecare 6-8 ore, împreună cu un regim hipoproteic, scăzând astfel intoxicaţia cu amoniac.

- Neomicina administrată pe cale orală, 2 g/24 ore, este folosită pentru pregătirea preoperatorie a intervenţiilor chirurgicale pe intestin. Este utilă în dizenterii, chlamydioze.

- Paromomicina: se administrează câte 1 g la 6 ore, oral, 2 săptămâni. Este utilă în amoebiazele intestinale.

- Kanamicina este folosită numai ca antibiotic de rezervă, deoarece are toxicitate foarte mare.

Reacţii adverse:

- nefrotoxicitate;

- ototoxicitate (este mai mult afectată componenta auditivă a nervului acustico-vestibular);

- administrarea Kanamicinei intraperitoneal (3-5 g) postoperator poate determina blocadă neuromusculară şi oprirea respiraţiei. Se foloseşte ca antidot Gluconatul de calciu şi Neostigmina;

- hipersensibilitate în folosirea prelungită a unguentelor cu Neomicină.

3. Gentamicina

Este izolată din Micromonospora purpurea.

Sisomicina este similară Gentamicinei.

Spectrul antimicrobian: stafilococi, coliformi (*E.coli, Klebsiella, Enterobacter*), *Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Serratia.*

Administrarea simultană cu Carbenicilină sau Ticarcilină poate creşte sinergic acţiunea împotriva tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa.* Ampicilina şi Gentamicina nu pot fi amestecate "in vitro".

Rezistenţa microbiană:

Cei mai mulţi streptococi sunt rezistenţi prin scăderea posibilităţii medicamentului de a ajunge la ribozomii celulei bacteriene. În această situaţie se asociază Gentamicină cu Peniciline.

S-au creat multe tulpini rezistente de spital. Sunt incriminate transferul de plasmide şi producerea de enzime inactivatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare:

- i.m. sau i.v.: în infecţii severe (septicemii, pneumonii) cu germeni Gram(-) rezistenţi la alte medicamnte, în special cu *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* şi *Klebsiella*; împreună cu Penicilina G, este folosită în infecţii cu enterococi care determină endocardite sau septicemii. În insuficienţa renală se scad dozele.

- local: se administrează sub formă de creme, unguente, soluţii 0,1-0,3% (sub formă de Sulfat de Gentamicină), în arsuri infectate, leziuni cutanate, prevenirea infecţiilor prin cateter. Local, este parţial inactivată de exudatele purulente.

În doză de 10 mg, se administrează subconjuctival.

- în cavitatea osoasă infectată: se pot folosi lanţuri de mici sfere ("mărgele") din material plastic poros, impregnat cu Gentamicină şi un material radioopac. Sferele sunt legate cu un lanţ din sârmă subţire de oţel. Lanţul se introduce în cavitatea osoasă după prealabila ei chiuretare, iar pe măsură ce procedeul reparator reduce dimensiunile cavităţii, lanţul cu mărgele este tras afară, iar partea extrasă este secţionată. Manevrele se fac sub control radiologic.

- intrarahidian: în meningite cu germeni Gram(-) se administrează Sulfat de Gentamicină 1-10 mg/zi. La nou-născuţi, se administrează Gentamicină intraventricular, în meningite. Totuşi, toxicitatea este foarte mare. În abcesele epidurale se fac instilaţii cu Gentamicină 20 mg/zi, 10 zile.

Reacţii adverse: sunt analoge cu ale altor aminoglicozide.

Preparate. Mod de administrare.:

* **Gentamicina** (Garamycin®, Jenamycin®) se administrează parenteral, fiind condiţionată sub formă de pulbere, pentru preparare de soluţie injectabilă, în flacoane având 60, 80, 100 mg substanţă activă; sub formă de soluţie injectabilă, în fiole cu 10 sau 40 mg/ml, pentru injecţii i.m., i.v. şi fiole cu 2 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

4. Tobramicina (Nebcin®)

Are spectrul antimicrobian similar cu al Gentamicinei. Este mai puţin toxică decât Gentamicina. Este utilă în infecţiile nozocomiale (de spital), cu: *Pseudomonas* (când se asociază cu Carbenicilina). Este singurul aminoglicozid ineficient pe micobacterii. Dozele folosite sunt de 5-7 mg/kgc/zi, fracţionat în 3 doze parţiale la 8 ore interval, i.m. Se prezintă sub formă de pulbere, condiţionată în flacoane de 60 sau 80 mg pentru injecţii i.m. sau i.v., sub formă de pulbere în flacoane de 30 sau 40 mg pentru prepararea de soluţii injectabile sau în flacoane de 20 mg/2 ml pentru injecţii la copii.

5. Amikacina (Amikin®)

Derivat de semisinteză, Amikacina este activă pe majoritatea germenilor Gram(-) aerobi, chiar şi pe tulpinile rezistente la Tobramicină. Este activă faţă de bacilul Koch. E inactivă pe majoritatea germenilor Gram(+). Dozele sunt de 500 mg la 12 ore (15 mg/kgc/zi), i.m.

În infecţiile SNC se administrează intrarahidian sau intraventricular câte 1-10 mg/zi.

Se administrează parenteral (i.m. sau i.v.), fiind sub formă de pulbere condiţionată în flacoane având 100 sau 500 mg substanţă activă.

6. Alte aminoglicozide

Netilmicin (Netromycin®)

Se prezintă sub formă de soluţie condiţionată în flacoane cu 100 mg/ml pentru injecţii i.m. sau i.v., flacoane cu 25 mg/ml pentru injecţii la copii şi flacoane cu 10 mg/ml pentru injecţii la nounăscuţi. Dozele folosite sunt de 5-7 mg/kgc/zi, calea de administrare fiind asemănătoare cu a Gentamicinei.

Spectinomicina (Trobicin®)

Este un aminociclitol înrudit cu aminoglicozidele.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: în tratamentul gonoreei recente, în doză unică de 2 g la bărbaţi şi 4 g la femei.

Efecte adverse: pot apare efecte secundare locale, ameţeli, frison. Se administrează injectabil.

Este excretată renal. Aproximativ 100% din doza administrată se elimină în urină, în 48 ore, într-o formă biologică activă.

Scanned with OKEN Scanner

ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

1. Bacitracina

Este un antibiotic obţinut din tulpini de *Bacillus subtilis*, în 1943. Spectrul antibacterian cuprinde majoritatea bacteriilor Gram(+). Din cauza marcantei toxicităţi sistemice, utilizarea ei este limitată la administrarea locală.

Spectrul antimicrobian cuprinde majoritatea bacteriilor Gram(+), inclusiv stafilococii producători de ß-lactamaze; clostridii; spirochete; gonococi; meningococi.

Nu dă reacţii încrucişate cu alte antibiotice. Inhibă formarea peretelui celular. Interferă cu defosforilarea finală în ciclizarea carrier-ului fosfolipidic, care transferă mucopeptidul pentru a creşte peretele celular.

Este slab absorbită la nivel intestinal, piele, mucoase, membrane, pleură, sinoviale. Aplicarea locală determină efecte locale, fără toxicitate sistemică semnificativă. Bacitracina absorbită este excretată prin filtrare glomerulară.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Nebacetim®**, unguent cu 500 U/g (combinat cu Polimixină sau Neomicină), cu indicaţii în leziuni cutanate suprainfectate, răni, membrane mucoase.

* **Bacitracina** (Bacitracin®), se prezintă sub formă de soluţie, conţinând 100-200 U/ml, pentru instilaţii în plăgi, cavităţi pleurale, paralel cu tratamentul sistemic.

Pe cale orală, în doză de 25000 UI x 4/zi, la 6 ore interval, între administrări, timp de 1-2 săptămâni, este indicată în colite.

Preparatul românesc **Bactisubtil(+)** se prezintă sub formă de capsule conţinând pulbere preparată din cultură pură de Bacillus subtilis (tulpină Bacillus IP-5832); conţin spori vegetativi în concentraţie de cel puţin 1 miliard/capsulă.

Scanned with OKEN Scanner

Sporii de Bacillus subtilis (rezistenţi la acidul clorhidric, enzimele digestive şi diferite chimioterapice şi antibiotice) germinează în intestin, unde dezvoltă o activitate enzimatică polimorfă, cu fermentaţie acidă, favorizarea digestiei şi consecinţe litice asupra florei de putrefacţie şi a germenilor patogeni. B. subtilis se elimină din intestin în circa 2 zile de la oprirea tratamentului.

Indicaţii: diareea sugarului, copilului şi adultului; enterite; colite şi colopatii funcţionale; profilaxia şi tratamentul disbacteriei şi suprainfecţiilor intestinale, care se pot dezvolta în cazul administrării prelungite de chimioterapice-antibiotice.

Dozele folosite sunt: la sugari şi copii, 3-6 capsule/zi; la adolescenţi şi adulţi, 4-8 capsule/zi, în 3-5 prize, între mese. La sugari şi copiii mici, conţinutul capsulei se amestecă, cu puţin lichid (lapte, supă, apă îndulcită).

Pentru administrarea parenterală (i.m.), există pulbere de Bacitracină, pentru preparare de soluţie injectabilă, conţinând 10000-50000 UI; există şi soluţie injectabilă condiţionată în fiole, conţinând 50000 UI.

2. Polimixinele

Sunt un grup de polipeptide bazice, active împotriva germenilor Gram(-). Din cauza excesivei nefrotoxicităţi, polimixinele B şi E au fost abandonate.

Din punct de vedere chimic, sunt cationice, cu greutate moleculară de aproximativ 4000. Derivaţii sulfaţi sunt solubili în apă şi foarte stabili.

1 g de sulfat de polimixină pură este echivalentul a 10 U.

Activitate antimicrobiană şi rezistenţă

Prezintă activitate bactericidă pe germenii Gram(-), inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*. Ele acţionează ca detergenţi asupra membranelor celulelor bacteriene, care sunt bogate în fosfatidiletanolamine şi distrug proprietăţile osmotice şi mecanismele de transport ale acestor membrane. Această acţiune este inhibată de cationi.

Prezintă rezistenţă unele tulpini de Proteus şi Neisseria.

Apariţia mutantelor rezistente este rară. Polimixinele nu sunt absorbite prin intestin. După administrare parenterală, concentraţiile

Scanned with OKEN Scanner

tisulare şi nivelele sanguine sunt scăzute. Se leagă puternic de detritusurile celulare, de bride, acizi fosfolipidici, exudate purulente şi endotoxine ale germenilor Gram(-). Nu pot pătrunde în celulele hepatice.

Excreţia este numai prin rinichi şi pot fi obţinute concentraţii crescute în urină. Excreţia este diminuată în insuficienţa renală.

Indicaţii:

- în tratamentul infecţiilor intestinale (nu se resoarbe intestinal);
- ca măsură profilactică pentru suprimarea germenilor Gram(-) aerobi, la persoanele imunodeprimate;
- utilizare locală, sub formă de: soluţii conţinând sulfat de Polimixină B (1-10 mg/ml), ce pot fi aplicate pe suprafeţe infectate, în injecţii intrapleurale, în instilaţii subconjunctivale, ca aerosoli sau inhalaţii; unguente (conţinând 0,5 mg Polimixină B/g, asociată cu Bacitracina şi/sau Neomicina) indicate în leziuni cutanate superficiale infectate.

Reacţii adverse:

- rar determină alergii, în folosirea locală;
- leziuni SNC: parestezii, tulburări de coordonare motorie;
- leziuni renale.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Colistimethate** (Coly-Mycin M®), pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă (150 mg/fiolă), cu administrare i.m. şi i.v.
* **Colistin** (Polymyxin E®, Coly-Mycin S®), pulbere pentru preparare de suspensie conţinând 25 mg/5 ml, pentru administrare orală.
* **Polymyxin B** (Polymyxin B®, Aerosporin®), pentru administrare parenterală. Se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 500000 U/20 ml, condiţionată în fiole şi sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă (500000 U/flacon). Administrarea se face pe cale i.m., i.v. sau intrarahidian.

Doza administrată nu trebuie să depăşească 2,5 mg/kgc/zi.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TERAPIA TUBERCULOZEI

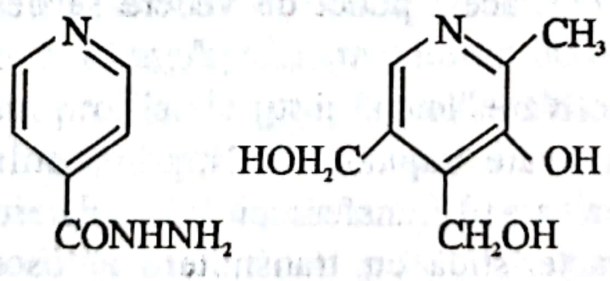
Streptomicina a fost primul medicament antimicrobian cu acţiune puternică împotriva bacilului tuberculozei (TBC). Ea rămâne un important agent terapeutic în terapia TBC severe, dar este în prezent rar folosită ca medicament de elecţie. Medicamentele din "prima linie" sunt: Isoniazida, Rifampicina şi Etambutolul pentru tratamentul iniţial, la care se adaugă Streptomicina ca o alternativă a medicamentelor din "prima linie". Agenţii terapeutici anti-TBC de "alegere secundară" sunt reprezentaţi de: Etionamidă, Pirazinamidă (PZA). Ca antibiotice de rezervă se folosesc: Kanamicina, Capreomicina şi Tetraciclinele (folosite în terapia asociată a TBC). De interes istoric este Acidul paraaminosalicilic (PAS).

Medicamente anti-tbc din "prima linie" (de elecţie)

1. **Isoniazida (HIN)** a fost introdusă în terapie în 1952 şi este cel mai activ medicament pentru tratamentul pacienţilor care o pot tolera şi care sunt susceptibili la acest medicament.

Structură chimică

HIN este hidrazida acidului isonicotinic, are o moleculă mică (GM = 137), simplă, uşor solubilă în apă. Prezintă similaritate structurală cu Piridoxina:



Isoniazida Piridoxina

Fig. 202. Isoniazida şi Piridoxina

Activitate antimicobacteriană

"In vitro", HIN inhibă majoritatea bacililor Koch, într-o concentraţie de 0,2 g/ml sau mai puţin şi este bactericidă faţă de bacilii aflaţi în perioadă de creştere activă. HIN este mai puţin eficientă faţă de multe micobacterii atipice (*Mycobacterium kanasii*

Scanned with OKEN Scanner

poate fi susceptibilă). HIN realizează concentraţii similare atât în interiorul cât şi în exteriorul celulelor animale, fiind astfel "capabilă" să acţioneze atât asupra micobacteriilor intracelulare, cât şi asupra celor extracelulare. Mutante rezistente apar cu o frecvenţă de la 1 la 1000000. Nu se realizează o rezistenţă încrucişată între HIN, Rifampicină şi Etambutol. Utilizarea simultană a 2 dintre aceste medicamente întârzie în mod marcant apariţia rezistenţei bacteriene la fiecare dintre ele. Mecanismul de acţiune al HIN nu este în întregime cunoscut. Se pare că este implicată o inhibare a sintezei acizilor micolici, interferând astfel cu formarea peretelui celulelor micobacteriene. HIN şi Piridoxina sunt analogi structurali; HIN prezintă un antagonism competitiv cu reacţiile catalizate de Piridoxină în tulpinile de *E.coli*. Totuşi, acest mecanism nu este implicat în acţiunea anti-TBC. Administrarea unor doze mari de Piridoxină, la pacienţii care urmează tratament cu HIN, nu interferă cu acţiunea tubercolostatică a HIN, dar previne nevritele.

Farmacocinetică

HIN este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal. Administrarea unor doze obişnuite de 5 mg/kgc/zi, determină concentraţii plasmatice maxime, de 3-5 g/ml, în 1-2 ore. HIN difuzează rapid în toate lichidele organismului şi în ţesuturi. Concentrarea în SNC şi l.c.r. repărezintă aproximativ 1/2 din nivelele plasmatice. Nivelele intra- şi extracelulare sunt similare.

Metabolizarea, în special prin acetilare, a HIN, se află sub control genetic. Din acest punct de vedere se descriu 2 grupe de "populaţii":

a. indivizi cu inactivare "lentă" şi

b. indivizi cu inactivare "rapidă" a HIN, prin acetilare.

Activitatea acetil-transferazei care determină inactivarea HIN este o caracteristică cu transmitere autosomală dominantă. Media concentraţiei HIN active în plasma inactivatorilor rapizi este de aproximativ 1/3-1/2 din cea a plasmei inactivatorilor lenţi. Timpul de înjumătăţire ($T_{1/2}$) este în medie mai mic de 1 h la inactivatorii rapizi, în timp ce la inactivatorii lenţi $T_{1/2}$ este de 3 h. S-a avansat ipoteza că acetilatorii rapizi sunt mai puţin predispuşi la acţiunea hepatotoxică a HIN, dar aceasta nu s-a demonstrat încă din punct de vedere practic. Proporţia acetilării este mai puţin influ-

Scanned with OKEN Scanner

enţată de regimul dozei zilnice, dar poate fi alterată de administrarea intermitentă (de 1-2 ori/săptămână) a HIN.

HIN este excretată numai prin urină, parţial ca medicament nemodificat, parţial sub forma acetilată şi parţial sub forma altor conjugate. Concentraţia maximă a formei nemodificate (HIN liberă în urină), este mai mare la inactivatorii lenţi. În insuficienţa renală, pot fi administrate doze normale de HIN, dar în insuficienţele hepatice severe, dozele trebuie scăzute.

Indicaţii. Mod de administrare. Doze.

Isoniazida este probabil medicamentul cel mai mult utilizat în tratamentul TBC. În forma clinică activă a bolii, este administrată în asociere cu Etambutol, Rifampicină sau Streptomicină. Doza obişnuită este de 5 mg/kgc/zi (maximum pentru adulţi 300 mg/zi). Doza este dublată, uneori în formele severe sau în meningite, dar nu se poate afirma cu certitudine că o doză mai mare (10 mg/kgc/zi) este mai eficientă la persoanele adulte. Copiii pot primi 10 mg/kgc/zi şi, pentru terapia de întreţinere, după creşterea iniţială a dozei, se pot administra 15 mg/kgc de două ori pe săptămână. Pentru a preveni nevritele, se administrează Piridoxină şi Isoniazidă (10mg Piridoxină la 100 mg Isoniazidă). Piridoxina este indicată de la începutul terapiei cu HIN la diabetici şi la alcoolici. După apariţia nevritelor şi a fenomenelor nervos centrale, se utilizează o doză de Piridoxină de 5 sau 10 ori mai mare decât doza mai sus menţionată.

Persoanele cu testele cutanate la tuberculină pozitive, primesc HIN, câte 5-10 mg/kgc/zi (maximum 300 mg/zi), timp de un an, ca tratament profilactic (profilaxia riscului, de 5-10%, de a dezvolta meningite sau diseminări miliare). Pentru profilaxie, HIN se administrează singură, fără asociere. HIN se administrează profilactic şi la purtătorii de bacil Koch şi la contacţii cu persoane cu TBC (în special la copii, la femeile însărcinate). De asemenea, se administrează HIN la persoanele cu teste cutanate pozitive, care se află sub terapie imunosupresivă sau antineoplazică şi nu au primit un tratament adecvat antimicobacterian în trecut.

HIN este administrată în mod obişnuit pe cale orală, dar se poate administra şi parenteral, în aceleaşi doze.

Scanned with OKEN Scanner

În unele zone, HIN a fost utilizată ca singurul medicament în terapia TBC. În aceste populaţii s-au obţinut mutante rezistente la HIN. Prezenţa acestor mutante rezistente la persoanele din Asia de S-E a creat probleme majore. TBC la aceste persoane trebuie tratată din start cu HIN în asociere cu Rifampicină şi Etambutol.

Reacţii adverse

Incidenţa şi severitatea reacţiilor adverse la HIN sunt legate de doză şi durata administrării.

I. Reacţii alergice: febră, rash cutanat şi hepatite (sunt rare).

II. Reacţii toxice directe:

1. Cele mai comune efecte toxice (10-20%) se manifestă asupra SNP şi asupra SNC. Ele au fost atribuite unei deficienţe relative în piridoxină, probabil ca rezultat al competiţiei HIN cu piridoxal fosfatul pentru o enzimă (apotriptofanaza). Aceste reacţii toxice cuprind: nevrite, insomnii, stare de agitaţie, contracţii musculare, retenţie urinară şi chiar convulsii şi episoade psihotice. Cele mai multe din aceste complicaţii au putut fi prevenite prin administrarea de Piridoxină. Supradozarea accidentală de HIN poate fi tratată cu Piridoxină, în concentraţii echivalente cu cele de HIN ingerate.

2. HIN poate scădea metabolismul Fenitoinului crescând nivelul său sanguin şi toxicitatea.

3. Utilizarea prelungită şi pe scară largă a chimioprofilaxiei cu HIN, a dus la manifestarea unor reacţii de hepatotoxicitate. Au fost observate: teste hepatice anormale, icter clinic, necroză multilobulară. În masa largă a populaţiei, aproximativ 1% din persoane dezvoltă hepatite clinice şi peste 10% anomalii subclinice. S-au constatat unele cazuri fatale. Hepatitele progresive sunt dependente de vârstă. Ele apar mai rar sub 20 de ani, în proporţie de 1,5% la persoanele între 30-50 ani şi în 2,5% din cazuri la persoanele mai în vârstă.

4. La persoanele cu deficit în G-6-PDH, HIN poate determina hemoliză.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Isoniazida (Isoniazid®) se prezintă sub formă de tablete de 50; 100 şi 300 mg, sub formă de sirop conţinând 50 mg/5 ml, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 100 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Rifampicina (MW 823)** este un complex semisintetic, derivat al Rifamycinei.

Rifampicina este un antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei*. El este activ "in vitro" împotriva cocilor Gram(+) şi Gram(-), unele bacterii enterice, micobacterii, chlamydii şi poxvirusuri. Deşi multe tulpini de meningococi şi micobacterii sunt inhibate de mai puţin de 1 g/ml, au apărut tulpini rezistente (mutante) în toate populaţiile bacteriene, cu o frecvenţă de 1-10000000 sau mai mare. Administrarea Rifampicinei ca medicament singur permite apariţia acestor microorganisme cu înaltă rezistenţă. Nu apare însă o rezistenţă încrucişată la alte medicamente. Rezistenţa la Rifampicină poate fi datorată scăderii permeabilităţii la medicamente sau unei mutaţii a ARN-polimerazei ADN-dependente.

Mecanism de acţiune

Rifampicina leagă puternic ARN-polimeraza ADN-dependentă şi, asfel, inhibă sintezele ARN în bacterii şi chlamydii. ARN-polimeraza umană nu este afectată. Rifampicina blochează stadiul final în asamblarea poxvirusurilor, probabil interferând cu formarea capsidei virale.

Când se administrează împreună cu HIN, Rifampicina este bactericidă pentru micobacterii şi tinde să sterilizeze ţesuturile infectate, cavităţile sau sputa. Pătrunde în peretele fagocitelor şi poate omorâ micobacteriile intracelulare şi alte microorganisme intracelulare.

Este bine absorbită după administrarea orală, larg distribuită în ţesuturi şi este excretată numai biliăr. Intră în circuitul enterohepatic, cu eliminarea în totalitate în fecale şi numai o mică concentraţie în urină. Dozele obişnuite determină nivele serice de 5-7 g/ml, iar nivelul din l.c.r. reprezintă 10-40% din nivelele serice. Rifampicina este larg distribuită în lichidele organismului şi în ţesuturi.

Indicaţii, Mod de administrare, Doze.

În TBC, doza de **Rifampicină** (Rifampin®, Rifadin®, Rimactane®) este de 600 mg/zi (10-20 mg/kgc), pe cale orală. Este administrată împreună cu HIN, Etambutol sau alte tuberculostatice,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a întârzia apariţia rezistenţei la Rifampicină. O schemă similară de tratament poate fi aplicată infecţiilor cu micobacterii atipice. În unele terapii de scurtă durată, se dau câte 600 mg x 2/săptămână.

Rifampicina este utilă, de asemenea, în lepră, unde se asociază cu o sulfonă.

Alte indicaţii:

- în doză orală de 600 mg x 2/zi, 2 zile, pentru purtătorii de meningococ (prin acest procedeu se selectează însă rapid tulpini rezistente de meningococ, la 10% din cazuri);
- în doze de 20 mg/kgc/zi, 4 zile, profilactic la copiii contacţi cu bolnavi cu *Haemophilus influenzae* tip B;
- Rifampicina combinată cu Trimetoprim-Sulfamethoxazol poate eradica purtătorii nazofaringieni cu stafilococ ;
- în infecţii ale tractului urinar şi bronşite cronice (dar selectează extrem de rapid mutante rezistente).

Efecte adverse:

- rash;
- trombocitopenii;
- nefrite;
- hepatotoxicitate (care poate merge până la icter colestatic);
- proteinurie;
- scade răspunsul în anticorpi al organismului;
- risc teratogen (este contraindicat în primul trimestru de sarcină).

Dacă e administrat mai puţin de două ori pe săptămână, Rifampicina determină un sindrom "flu" de anemie, de natură incertă.

Rifampicina determină o coloraţie portocalie inofensivă a urinii, a transpiraţiei, a lacrimilor şi a lentilelor de contact.

Precauţii

Utilizarea Rifampicinei pentru infecţii minore poate favoriza creşterea selecţiei de micobacterii rezistente la Rifampicină şi, astfel, scade posibilitatea celor mai importante utilizări ale medicamentului.

Prezentare: se prezintă sub formă de capsule de 150-300 mg/cps.

Interacţiuni:

Rifampicina activează enzimele microsomale implicate în metabolizarea medicamentelor. Astfel, ea creşte eliminarea anticoagulantelor (de exemplu, Warfarina) şi poate impune o creştere a

Scanned with OKEN Scanner

dozei de anticoagulant. Administrarea Rimfampicinei cu Ketaconazol, sau cu Cloramfenicol, determină o scădere semnificativă a nivelelor serice ale acestor medicamente. Rifampicina creşte excreţia urinară a Methadonei, scade concentraţiile sale plasmatice şi poate rezulta sindromul de "abstinenţă la Methadonă".

3. **Etambutolul** este un compus sintetic, solubil în apă, cu înaltă stabilitate chimică, izomerul D al structurii de mai jos, utilizat sub formă de sare dihidroclorică:

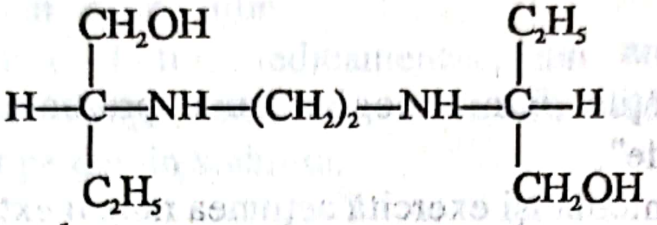


Fig. 203. Etambutol

Mecanism de acţiune

Mai multe tulpini de *M. tuberculosis* şi alte micobacterii sunt inhibate "in vitro" de Etambutol, la concentraţii serice de 1-5 g/ml. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut. Rezistenţa apare rapid, dacă medicamentul este utilizat singur.

Farmacocinetică

Etambutolul este administrat pe cale orală şi este bine absorbit, atingând concentraţii plasmatice terapeutice în 4 ore. În sânge el este transportat de către eritrocite şi eliberat lent. Este parţial metabolizat şi este excretat în urină (50% din doza administrată, sub formă nemodificată, iar 15% ca metaboliţi). 20% din doza administrată se elimină prin fecale. $T_{1/2}$ este de 3-4 ore. El poate atinge concentraţii terapeutice în l.c.r. (până la 10-40% din nivelele serice), utile în meningitele TBC. Excreţia este încetinită în insuficienţa renală.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

În mod obişnuit, se administrează **Etambutol hidrocloric**, 15 mg/kgc, într-o singură doză zilnică, în combinaţie cu HIN sau Rifampicina. Alteori, doza este de 25 mg/kgc/zi.

Etambutol (Myambutol®) se prezintă sub formă de tablete de 100 şi 400 mg, pentru administrare orală.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

Reacţii de hipersensibilitate la Etambutol sunt rare. Efectele adverse obişnuite sunt: tulburări vizuale (scăderea acuităţii vizuale, nevrite optice şi uneori leziuni retiniene), la pacienţii care primesc 25 mg/kgc/zi pentru câteva luni. Multe dintre aceste modificări dispar, atunci când Etambutolul este întrerupt. Totuşi, este de dorit să se facă testarea acuităţii vizuale în timpul tratamentului. Cu doze de 15 mg/kgc/zi, tulburările vizuale sunt foarte rare.

4. Streptomicina

Proprietăţile farmacologice sunt prezentate în capitolul "Aminoglicozide".

Streptomicina îşi exercită acţiunea numai extracelular asupra bacililor Koch. Numai aproximativ 10% din medicament pătrunde intracelular. Astfel, chiar dacă întreaga populaţie microbiană a fost sensibilă la streptomicină, într-un moment dat, o mare proporţie de bacili Koch nu vor fi "atacaţi" de medicament. De aceea, este necesar un tratament pentru mai multe luni.

Indicaţii. Mod de administrare. Doze.

Sulfatul de streptomicină (Streptomycin®, Streptomicină sulfat(+)) rămâne un important medicament în tratamentul TBC. El este utilizat în principal la persoanele cu forme severe, trenante de TBC, cum ar fi: diseminarea miliară şi extensivă, formele pulmonare active şi renale.

Doza uzuală este de 1 g/zi, i.m., la adulţi (20-40 mg/kgc/zi, la copii), câteva săptămâni, apoi 1 g x 2-3/săptămână, i.m., timp de câteva luni. Pentru a întârzia apariţia tulpinilor rezistente, Streptomicina se administrează în asociere cu alte tuberculostatice.

Injecţiile intrarahidiene în meningitele TBC au fost abandonate, deoarece şi alte medicamente, cum ar fi HIN sau Etambutol, pot pătrunde în l.c.r. Pe de altă parte, pentru micobacteriile rezistente la HIN, se indică folosirea Streptomicinei.

Efectele adverse ale Streptomicinei sunt prezentate în capitolul "Aminoglicozide".

Scanned with OKEN Scanner

Alternative de tratament cu medicamente anti-tbc din "a doua linie"

Sunt utilizate numai în următoarele situaţii:
1. în cazul rezistenţei la medicamentele din "prima linie", care poate apare cu o frecvenţă crescută;
2. în cazul insuficienţei răspunsului clinic la terapia convenţională;
3. în cazul unor efecte toxice puternice, după administrarea medicamentelor din "prima linie".

Pentru multe dintre medicamentele din "linia a doua", dozele, apariţia rezistenţei, toxicitatea după administrarea de lungă durată, nu au fost pe deplin stabilite.

1. **Capreomicina** este un antibiotic peptidic obţinut din *Streptomyces capreolus*. Injectarea zilnică a 1 g, i.m., determină un nivel sanguin de 10 g/ml sau mai mult. Asemenea concentraţii "in vitro" sunt inhibitorii pentru unele micobacterii. Se poate realiza o rezistenţă încrucişată între Capreomicină, Viomicină şi Kanamicină. S-ar părea că, în doze de 20 mg/kgc/zi, Capreomicina poate lua locul acestor ultime medicamente în terapia combinată anti-TBC.

Prezintă efecte toxice renale (determină retenţie azotată) şi efecte toxice pe perechea a VIII-a de nervi cranieni (surditate şi tulburări vestibulare). Toxicitatea este mai mică dacă se administrează 1 g x 2(3)/săptămână.

Capreomicina (Capastat Sulfate®) se prezintă sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole, conţinând 1 g/10 ml.

2. **Cicloserina** este un antibiotic analog al D-alaninei. Dozele orale de 250 mg x 3/zi, determină un nivel sanguin de 15-25 g/ml. Această concentraţie este suficientă pentru a inhiba multe tulpini de bacili Koch. Cele mai puternice efecte toxice se manifestă asupra SNC, unde determină disfuncţii neurologice şi reacţii psihotice. Unele dintre aceste efecte pot fi controlate prin administrarea de Fenitoin, 100 mg/zi, pe cale orală.

Doza de Cicloserină în TBC este de 0,5-1 g/zi.

Cicloserina (Seromycin Pulvules®) se prezintă sub formă de capsule de 250 mg, pentru administrare orală.

Scanned with OKEN Scanner

Alte proprietăţi farmacologice ale Cicloserinei sunt prezentate în capitolul "Antiseptice urinare şi alte chimioterapice utilizate în tratamentul infecţiilor urinare".

3. **Ethionamida** este o substanţă cristalină, galbenă, stabilă şi aproape insolubilă în apă. Are o structură chimică asemănătoare cu a Isoniazidei:

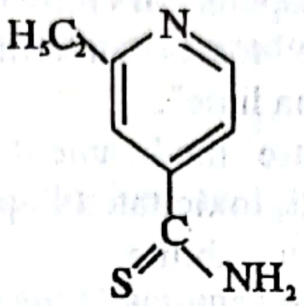


Fig. 204. Ethionamida

În ciuda acestei similarităţi de structură, nu există o rezistenţă încrucişată între Isoniazidă şi Ethionamidă. CMI a Ethionamidei faţă de bacilul Koch este egală sau mai mică de 2,5 g/ml. Ethionamida inhibă de asemeni multe micobacterii fotocromogenice, în concentraţii de 10 g/ml. Această concentraţie în plasmă şi ţesuturi se obţine după o doză zilnică orală de 1 g. Această doză e eficientă în tratamentul tuberculozei, dar este puţin tolerată, deoarece determină o intensă iritaţie gastrică şi simptome neurologice. O doză de 0,5 g/zi, pe cale orală este mai bine tolerată, dar nu este eficientă. Rezistenţa la Ethionamidă se dezvoltă rapid, "in vitro" şi "in vivo". Propionamida are toleranţă mai bună gastrică.

Ethionamida (Trecator-SC®) se prezintă sub formă de tablete de 250 mg, pentru administrare orală.

4. **Pyrazinamida (PZA)**

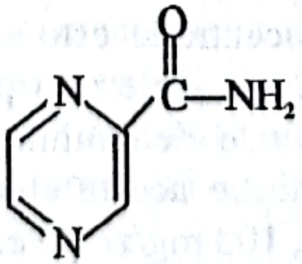


Fig. 205. Pyrazinamida

Acest derivat de nicotinamidă este stabil, puţin solubil în apă şi este puţin utilizat clinic.

Scanned with OKEN Scanner

La un pH neutru este inactivă "in vitro", dar, la pH de 5,0, inhibă puternic creşterea bacilului Koch, în concentraţie de 15 g/ml. Astfel de concentraţii sunt obţinute după doze clinice orale de 20-30 mg/kgc, administrate sub forma: 0,5 g x 4/zi sau 0,75 g x 2/zi. PZA este bine absorbită din tracturile gastro-intestinale şi larg distribuită în ţesuturile organismului. Bacilul Koch dezvoltă rezistenţă la PZA destul de uşor, dar nu există rezistenţă încrucişată cu Isoniazida. Se pot obţine efecte clinice satisfăcătoare cu PZA, dar apar efecte toxice importante, în special hepatice.

În general, PZA este utilizată numai în combinaţii cu alte medicamente anti-TBC, în cazurile rezistente la tuberculostaticele din "prima linie" de tratament anti-TBC. Uneori, însă, PZA este administrată, în doză de 50 mg/kgc x 2/săptămână, ca medicament de primă linie, în tratamentul de scurtă durată, în asociaţie cu alte medicamente tuberculostatice.

Pyrazinamida (Pyrazinamide®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, pentru administrare orală.

5. Acidul aminosalicilic (PAS)

Acidul p-aminosalicilic prezintă astăzi, doar interes istoric, nemaifiind utilizat curent în tratamentul TBC.

Structural, formula PAS este strâns legată de aceea a acidului p-aminobenzoic (PABA) şi a sulfonamidelor:

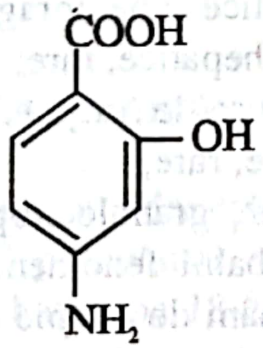


Fig. 206. Acid aminosalicilic

PAS este o pudră cristalină albă, slab solubilă în apă şi rapid distrusă la căldură. Sarea ei de sodiu este uşor solubilă în apă şi relativ stabilă la temperatura camerei.

Bacilii Koch sunt în mod obişnuit inhibaţi "in vitro" de PAS, la concentraţii de 1-5 g/ml, dar micobacteriile "atipice" sunt rezistente. De asemenea, PAS şi PABA sunt competitive pentru centrul

Scanned with OKEN Scanner

activ al enzimei implicate în transformarea PABA în acid dihidropteroic. Ataşarea la receptorii PABA este specifică, deoarece PAS este ineficientă faţă de cele mai multe bacterii, în timp ce sulfonamidele sunt ineficiente faţă de bacilii Koch.

PAS este rapid absorbit în tractul gastro-intestinal. Dozele zilnice (8-12 g) tind să determine nivelul sanguin de 10 g/ml sau mai mult. PAS este larg distribuit în ţesuturile şi lichidele organismului, cu excepţia l.c.r. Este rapid excretat în urină, în parte în formă activă şi în parte acetilat sau sub forma altor produşi metabolici. Cele mai mari concentraţii de PAS sunt obţinute în urină. Pentru a preveni cristaluria, urina ar trebui menţinută alcalină.

PAS a fost folosit în trecut împreună cu Isoniazida sau Streptomicina sau cu ambele, în tratamentele pe termen lung ale TBC. În prezent, nu mai este folosit în mod curent, deoarece există alte medicamente cu administrare orală, mult mai bine tolerate de organism. Doza este de 8-12 g/zi, pe cale orală pentru adulţi şi 300 mg/kgc/zi pentru copii.

PAS (Sodium PAS®) se prezintă sub formă de tablete de 0,5 g, pentru administrare orală.

Efecte adverse:

- fenomene gastro-intestinale (indiferent de doza folosită): anorexie, greţuri, diaree, durere epigastrică şi senzaţie de căldură (care pot fi diminuate, administrând PAS împreună cu alimentele şi cu antiacide), ulceraţii peptice şi hemoragii digestive;
- leziuni renale sau hepatice, rare;
- inhibarea glandei tiroide (guşă +/- mixedem), rar;
- acidoze metabolice, rare;
- febră, rash cutanat, granulocitopenie şi variate simptome neurologice (datorate probabil fenomenelor de hipersensibilizare) pot apare după 3-8 săptămâni de terapie cu PAS, necesitând uneori întreruperea tratamentului, temporar sau permanent.

6. **Viomicina** este un antibiotic produs de tulpini de *Streptomyces*. Este un complex polipeptidic bazic, disponibil sub formă de sulfat neutru, foarte solubil în apă. Inhibă "in vitro" multe tulpini de bacil Koch, la o concentraţie de 1-10 g/ml. Această concentraţie se poate obţine după administrarea unei doze de 2 g x 2/săptămână, i.m.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistenţa se obţine rapid. Există o rezistenţă încrucişaţa cu Streptomicina, Kanamicina şi Capreomicină. Cele mai multe efecte toxice se exercită asupra rinichiului şi perechii a VIII-a de nervi cranieni (surditate şi tulburări de echilibru). Efectele toxice sunt mai severe decât în cazul Streptomicinei.

7. **Ansamicina** este un antibiotic derivat din Rifamycină. Prezintă un mecanism de acţiune asemănător cu al Rifampicinei.

Spectrul antimicrobian:

- *M. tuberculosis*;
- diferite micobacterii atipice, în special, *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Rolul său în terapie şi toxicitatea sa nu sunt clarificate.

Alte medicamente antimicobacteriene

Amikacina şi Tetraciclinele au fost utilizate în asociaţie, pentru terapia "combinată" a TBC. Aceste medicamente pot inhiba bacilul Koch în concentraţii care pot fi obţinute "in vivo". Totuşi ele sunt mai puţin eficiente decât medicamentele de elecţie ("prima linie"). Sunt utilizate şi în tratamentul infecţiilor datorate micobacteriilor "atipice".

Chimioterapia de scurta durata a tuberculozei

Bazată pe triaje recente, s-a dezvoltat o chimioterapie puternic modificată pentru TBC pulmonară necomplicată. Programele tradiţionale de tratament se bazau pe 18-24 luni de terapie medicamentoasă. Cele mai noi scheme ale combinaţiilor de medicamente, implicând terapie zilnică sau de două ori pe săptămână, cu o durată de 6-12 luni, au obţinut succese bune în inducerea remisiunilor complete. Aceste scheme se pot folosi însă numai pentru TBC pulmonară necomplicată şi conţin atât Isoniazidă (HIN), cât şi Rifampicină, cu sau fără alte medicamente asociate. La adult, dozele sunt de 300 mg HIN şi 600 mg Rifampicină, administrate zilnic. În unele cazuri, adăugarea de 30 mg/kgc/zi Pirazinamidă în timpul primelor

Scanned with OKEN Scanner

două luni de tratament a dat rezultate foarte bune. La copiii cu recidive sau cu un înalt nivel de rezistenţă la medicamente, se administrează HIN 10 mg/kgc/zi până la 300 mg/zi, Rifampicină 10-20 mg/kgc/zi până la 600 mg/zi şi în plus Etambutol 15 mg/kgc/zi. Acest regim zilnic se menţine 2-8 săptămâni, în funcţie de starea clinică şi rezultatele examenului radiologic, precum şi de examenul sputei. În continuare, HIN în doză de 15 mg/kgc poate fi administrat de 2 ori pe săptămână (de exemplu, 900 mg x 2/săptămână, pentru un adult de 60 kg) şi Rifampicină, 600 mg x 2/săptămână. Cu intermitenţă, pacienţii trebuie monitorizaţi, din punct de vedere al trombocitopeniei. Tratamentul se continuă încă 9-12 luni, după ce s-au obţinut primele culturi negative din spută (rezultate manifeste după cel puţin 6 luni de tratament).

Au fost propuse şi alte tratamente de scurtă durată.

Pentru blocarea formării barierelor conjunctive în TBC "galopantă", se administrează glucocorticosteroizi, apoi se administrează terapie asociată (de exemplu, HIN + Rifampicină).

În terapia TBC nu trebuie să se uite că rezistenţa la bacilul Koch apare rapid, printr-o singură mutaţie. De altfel, aceasta este cauza pentru care se preferă terapia asociată în TBC.

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TERAPIA LEPREI

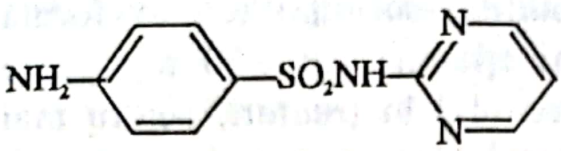
Mycobacterium leprae nu a fost obţinut pe culturi "in vitro"; studiul terapiei s-a realizat numai pe modele animale.

1. Dapsonul şi alte sulfone

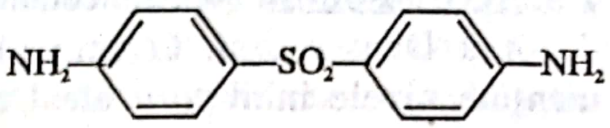
În tratamentul pe termen lung al leprei au fost utilizate diferite medicamente cu structură chimică strâns legată de a sulfonamidelor.

1.1. Dapson-ul este o diaminodifenilsulfonă, fiind larg utilizat în clinică:

Scanned with OKEN Scanner



Sulfadiazina



Dapson

Fig. 207. Sulfone şi sulfonamide

Se pare că mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei folatului. Rezistenţa poate apare la doze foarte mici ale medicamentului. Uneori, se recomandă pentru terapia iniţială combinaţia: Dapson + Rifampicină. Dapson-ul poate fi de asemenea utilizat în terapia pneumoniei cu *Pneumocystis* din sindromul SIDA.

Sulfonele sunt bine absorbite din intestin şi larg distribuite în lichidele şi ţesuturile organismului. Timpul de înjumătăţire seric este de 1-2 zile şi medicamentul tinde să fie reţinut în piele, muşchi, ficat şi rinichi. Tegumentele puternic infectate cu *M.leprae* se găsesc în diferite stadii ale dezvoltării agentului infectant. Sulfonele sunt excretate în bilă şi reabsorbite în intestin. Excreţia în urină este variabilă şi cea mai mare parte din medicamentul excretat este acetilată. În insuficienţa renală, doza trebuie ajustată.

Dapsonul se prezintă sub formă de tablete a câte 25 sau 100 mg. Doza obişnuită în lepră este iniţial de 1-2 tablete de 25 mg Dapson/săptămână, creşte cu o tabletă/săptămână, până la o doză totală de 400-600 mg/săptămână. Pentru copii, doza este proporţional scăzută.

Reacţii adverse:

- hemolize, în special la cei cu deficit în G-6-PDH;
- methemoglobinemia este o reacţie des întâlnită;
- intoleranţă gastro-intestinală;
- febră;
- prurit, rash cutanat;
- eritem nodos.

Este uneori dificil de diferenţiat reacţiile la Dapson de manifestările bolii propriu-zise. Eritemul nodos al leproşilor poate fi suprimat cu corticosteroizi sau cu Thalidomidă.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Acedapson-ul (4,4-diacetamidodifenil-sulfonă) este o formă depot a Dapson-ului. O singură injecţie i.m. de 300 mg poate menţine nivele inhibitorii ale Dapson-ului în ţesuturi, pentru mai mult de 3 luni.

1.3. Thiambutosin-ul (produs CIBA) este o sulfonă strâns înrudită cu Dapsonul, constituind o alternativă în tratamentul leprei.

2. Rifampicina (Rifadin®)

Poate fi eficientă în doză de 600 mg/zi, în tratamentul leprei. Din cauza riscului probabil al apariţiei de *M.leprae* rezistente la Rifampicină, medicamentul este utilizat în asociere cu Dapsonul sau alte medicamente antileproase. O singură doză lunară de 600 mg poate fi eficientă într-o terapie asociată.

Este condiţionată sub formă de capsule de 150 sau 300 mg.

3. Clofazimin-ul (Lamprene®)

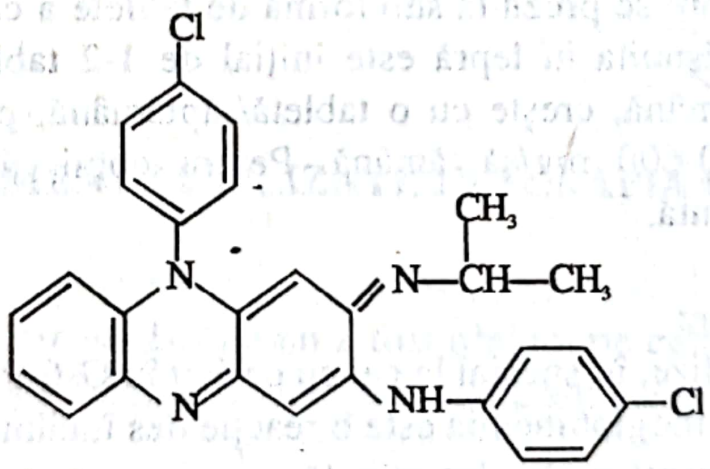


Fig.208. Clofazimin

Este un derivat fenazinic, care poate fi utilizat ca o alternativă la tratamentul cu Dapson. Mecanismul de acţiune este necunoscut, dar se pare că implică legarea de ADN. Este relativ larg utilizat.

Absorbţia Clofazimin-ului din intestin este variabilă şi o mare parte din medicament este excretată în fecale. Clofazimin-ul este stocat în celulele reticuloendoteliale şi piele. El este lent elibe-

Scanned with OKEN Scanner

rat, astfel că timpul de înjumătăţire seric poate fi de două luni. Numai o mică parte din fiecare doză este excretată în urină sau bilă.

Clofazimin-ul este folosit în terapia leprei rezistente la sulfone sau când pacienţii nu tolerează sulfonele.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de capsule a câte 50 sau 100 mg. Doza de administrare este de 100-300 mg/zi, pe cale orală. În terapia asociată, o doză de 50-100 mg/zi este satisfăcătoare. A fost folosit în terapia asociată la pacienţi cu infecţii determinate de *M.avium-intracellulare* şi SIDA.

Reacţii adverse:

Rar, se întîlneşte o intoleranţă gastro-intestinală.

4. Amithiozon-ul

Este o thiosemicarbazonă utilizată ca o alternativă pentru Dapson, la pacienţii intoleranţi. Pare să fie mai eficientă în terapia tuberculoidului, decât în lepră. Administrarea se face pe cale orală, în doze de 150 mg/zi sau 450 mg x 2/săptămână. Dacă medicamentul este administrat singur, apare repede rezistenţă.

Reacţii adverse:

- iritaţie gastro-intestinală;
- hepatotoxicitate.

MACROLIDELE

Reprezintă un grup caracterizat printr-un inel lactonic macrociclic, la care sunt ataşate zaharuri:

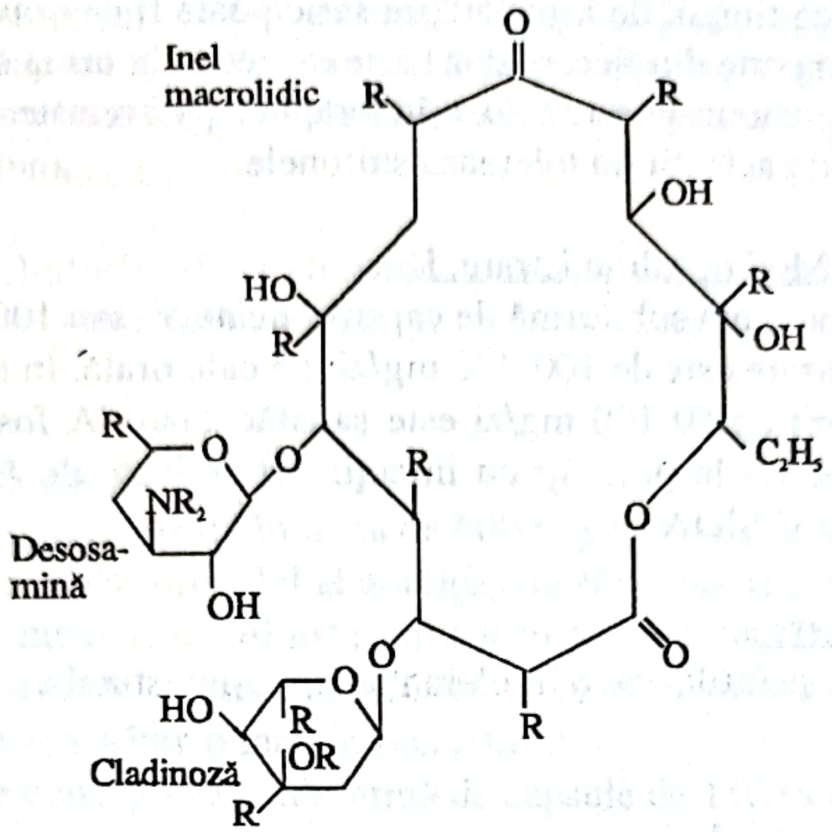


Fig. 209. Eritromicina (R=CH_3)

Medicamentul prototip este Eritromicina, obţinută în 1952 din *Streptomyces erythreus*. Alţi membri ai grupului sunt: Carbomicina, Oleandomicina, Spiramicina ş.a.

Eritromicina este slab solubilă în apă (0,1%), dar se dizolvă rapid în solvenţii organici. Eritromicina este destul de stabilă în soluţie, la 4°C. Activitatea scade rapid la 20° şi pH acid. Eritromicina este disponibilă sub formă de esteri şi săruri.

Spectrul antimicrobian

Spectrul antimicrobian al Eritromicinei se poate plasa între cel al Penicilinelor (este mai larg decât al lor) şi cel al Tetraciclinelor (este mai îngust decât al lor):

- Gram(+): pneumococ, streptococi, stafilococi, corynebacterii;
- neisserii;
- *Bordetella, Mycoplasma, Legionella;*
- *Chlamydia trachomatis*;
- unele mycobacterii *(M.kansasii, M.scrofulaceum).*

Are activitate crescută la pH alcalin. Inhibă sinteza proteinelor prin acţiune pe unitatea 50S a ribozomilor. Receptorul pentru

Eritromicină (ca şi pentru Lincomicină) este o 23S-ARNr pe subunitatea 50S. Acest receptor este închis de situs-ul receptorului pentru Cloramfenicol. Sinteza proteinelor e inhibată la reacţiile de aminoacil-translocare şi e blocată astfel formarea complexelor de iniţiere.

Rezistenţa microbiană apare în tratamente prelungite, pentru multe tulpini de stafilococi. Mai rar, apare la pneumococi şi streptococi. Rezistenţa încrucişată apare la membrii grupului şi se transmite prin plasmide.

Farmacocinetică

Eritromicina bază e distrusă de aciditatea sucului gastric. Stearaţii şi esterii sunt destul de rezistenţi la acizi şi relativ bine absorbiţi. Sarea propionil a esterului de Eritromicină este aproximativ cel mai bine absorbit în administrarea orală. Oral, doze de 2 g/zi, determină nivele sanguine de 2 g/ml. Absorbţia e bună, cu excepţia LCR şi SNC. Traversează bariera hemato-placentară. Este excretată larg în bilă (realizează nivele de 50 ori mai mari ca în sânge). O parte din doza administrată realizează un circuit hepato-entero-hepatic. Numai 5% din doza administrată este excretată în urină.

Indicaţii:

- este medicament de elecţie în infecţiile cu bacili difterici, cu corynebacterii;
- infecţiile respiratorii neonatale, oculare sau genitale cu chlamydii;
- pneumonii determinate de Mycoplasma, Legionella, Campylobacter jejuni;
- infecţii cutanate (eritrasma, impetigo, impetiginizare);
- diareea determinată de *Cryptosporidium*;
- substituie Penicillina la persoanele sensibile, având infecţii cu streptococ sau pneumococ;
- profilaxia reumatismului articular acut, a endocarditelor.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze

Eritromicina (Erythromycin®, E-Mycin®, Erythrocin®, Eritromicină(+)) se poate administra pe cale orală sau pe cale parenterală.

a. Preparate cu administrare orală:

* **Stearat** sau **Estolat de Eritromicină**, condiţionat sub formă de tablete (conţinând estolat) de 125, 250, 500 mg; capsule (conţinând estolat) de 125 şi 150 mg; suspensie conţinând 125 sau 250 mg estolat/5 ml; picături apoase cu 100 mg estolat.

Se mai prezintă sub formă de drajeuri conţinând 250 şi 500 mg Stearat de Eritromicină.

Doze: 0,25-0,5 g x 4/zi, la 6 ore interval între administrări, la adult (la copii: 40 mg/kgc/zi).

* **Etilsuccinat de Eritromicină**, condiţionat sub formă de drajeuri de 200 şi 400 mg şi sub formă de suspensie conţinînd 200 şi 400 mg/5 ml.

Doze: 0,4-0,6 g x 4/zi, la 6 ore interval între administrări.

* **Eritromicină bază**, condiţionată sub formă de drajeuri cu absorbţie intestinală, conţinând 250, 333 şi 500 mg şi sub formă de capsule cu absorbţie intestinală, conţinând 125 şi 250 mg.

* **Propionil Eritromicină**, se prezintă sub formă de comprimate conţinând propionat de Eritromicină (Propionil Eritriomicină), de 271 mg, echivalent cu 200 mg Eritromicină bază.

Doze: 1-2 g/zi, fracţionat în 2-4 doze parţiale, la 12, respectiv, 6 ore interval între administrări (la copiii sub 12 ani: 30-50 mg/kgc/zi, în 3 prize, la interval de 8 ore între administrări).

Pentru pregătirea preoperatorie a colonului, se administrează Eritromicina + Neomicina + Kanamicina.

b. Preparate cu administrare intravenoasă:

* **Gluceptat** sau **lactobionat**, condiţionat sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă, în fiole conţinând 250, 500 mg.

Doze: 0,5 g x 2(3)/zi, la intervale de 12, respectiv, 8 ore între administrări, pentru adult (la copii: 40mg/kgc/zi).

Reacţii adverse:

- tulburări gastro-intestinale: anorexie, greţuri, vărsături, diaree (în administrarea orală);

Scanned with OKEN Scanner

- hepatotoxicitate: hepatită cholestatică, probabil prin reacţii de hipersensibilizare;

- alte reacţii alergice: febră, eozinofilie, rash.

Poate creşte efectul anticoagulantelor orale şi al Digoxinului administrat oral.

LINCOSAMINE

1. Lincomicina

Este un antibiotic lincosaminic natural, produs de *Streptomyces lincolnensis*. Se absoarbe din tractul gastro-intestinal incomplet, provoacă mai frecvent reacţii adverse decât Clindamicina.

Are o structură diferită de a Eritromicinei, nu e un macrolid, dar ca spectru antimicrobian e foarte asemănătoare cu Eritromicina.

2. Clindamicina

Clindamicina este un derivat clorurat al Lincomicinei. Are afinitate pentru sistemul osos, fiind astfel indicată în tratamentul osteomielitelor (produse de stafilococ).

Este folosită şi la persoane cu infecţii produse de germeni cu toleranţă sau rezistenţă la Eritromicină. Are acelaşi mecanism de acţiune şi prezintă acelaşi spectru antibacterian ca şi Eritromicina. Rezistenţa bacteriană apare prin mutaţii (la streptococi, pneumococi, stafilococi).

Preparate. Mod de administrare. Doze

Clindamicina (Cleocin®) se prezintă sub formă de capsule de 75 şi 150 mg şi sub formă de granule pentru preparare de soluţie conţinând 75 mg/5 ml, pentru administrare orală, câte 0,15-0,3 g x 4/zi, la 6 ore interval între administrări (la copii: 10-20 mg/kgc/zi).

Se mai prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 300, 600 şi 900 mg, pentru administrare i.v., în doze de 600 mg x 3(4)/zi, la 8, respectiv, 6 ore interval între administrări.

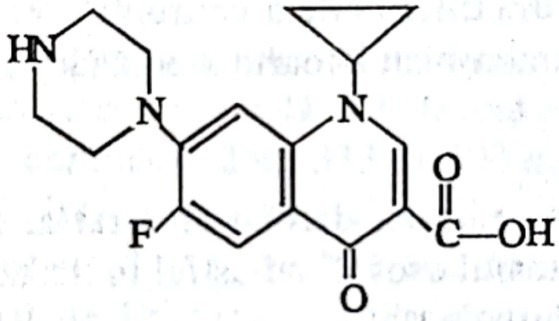
Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

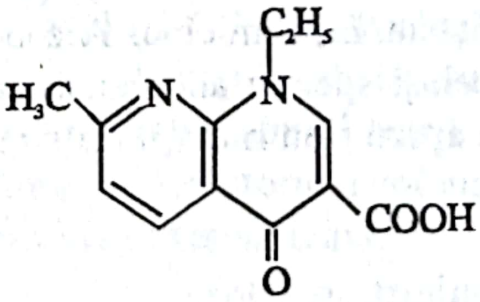
- tulburări gastro-intestinale;
- hepato-toxicitate;
- neutropenii;
- dismicrobism, cu enterocolite severe.

CHINOLONELE

Grupul 4-chinolonelor reprezintă un grup de antibiotice sintetice, care include: Acidul nalidixic, Cinoxacinul, Ciprofloxacinul, Acidul oxolinic, Acrosoxacinul, Norfloxacinul, Pefloxacinul (fig. 210):



Ciprofloxacina



Acid nalidixic

Fig. 210. Chinolone

Primele chinolone introduse în terapie (Acidul nalidixic, Acidul oxolinic şi Cinoxacinul) nu realizează nivele sistemice antibacteriene, fiind astfel utilizate numai ca antispetice urinare. Noii derivaţi fluoruraţi (Norfloxacinul, Ciprofloxacinul, Enoxacinul, Pefloxacinul) au o acţiune antibacteriană mult mai puternică, reali-

Scanned with OKEN Scanner

zând nivele eficiente terapeutic în sânge şi ţesuturi şi au o toxicitate scăzută.

Mecanism de acţiune:

Chinolonele blochează sintezele bacteriene de ADN, prin inhibarea ADN-girazei şi, astfel, interferă cu superhelicarea ADN-ului.

Spectrul antibacterian:

- bacterii Gram(-): *Enterobacteriaceae*, tulpini de *Pseudomonas*, tulpini de *Neisseria*;
- microorganisme Gram(+) şi intracelulare: *Legionella.*

În timpul terapiei cu fluorochinolone, au fost observate apariţii de microorganisme rezistente, în special tulpini de *Pseudomonas.*

1. Acidul Nalidixic şi Acidul Oxolinic

Sunt antispetice urinare indicate în infecţiile tractului urinar cu bacterii Gram(-). Sunt eficiente pe cale orală şi nu prezintă activitate sistemică.

Detalii sunt prezentate în capitolul "Antiseptice urinare şi alte chimioterapice folosite în tratamentul infecţiilor urinare".

2. Ciprofloxacina şi alţi derivaţi fluoruraţi

Ciprofloxacina este cea mai puternică şi are spectrul cel mai larg de activitate antimicrobiană dintre toate chinolonele menţionate. Este activă pe: *Enterobacteriacee* (incluzând multe microorganisme rezistente la peniciline, cefalosporine şi aminoglicozide), *H.influenzae* producător de penicilinaze, *N.gonorrhoeae, Campylobacter,* bacterii Gram(+) (incluzând stafilococi - tulpini meticilin-rezistente -, streptococi, pneumococi), microorganisme intracelulare (*M.tuberculosis, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella,* tulpini de *Brucella*). Are activitate scăzută faţă de bacteriile anaerobe. Sunt rezistenţi la acţiunea Ciprofloxacinei: pneumococul, *Bacilus fragilis,* unele ciuperci, viruşi, treponeme.

Cu spectru asemănător Ciprofloxacinei sunt: Enoxacinul, Ofloxacinul, Pefloxacinul, Norfloxacinul, Acrosoxacinul.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

După administrare orală, Norfloxacinul şi Ciprofloxacina sunt foarte repede absorbite şi distribuite larg în lichidele organismului şi în ţesuturi. Timpul de înjumătăţire seric este de 3-5 ore, dar este mai prelungit în insuficienţa renală. Aceste medicamente sunt excretate numai prin rinichi, atât prin secreţie tubulară (care poate fi blocată de Probenecid), cât şi prin filtrare glomerulară, dar peste 20 la sută din doză administrată este metabolizată de ficat.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Acrosoxacinul** este utilizat cu succes în tratamentul gonoreei, la persoane cu sensibilitate la Peniciline;
* **Ciprofloxacina** (Cipro®, Cipro IV®) se prezintă sub formă de tablete de 250, 500 şi 750 mg, pentru administrare pe cale orală şi sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 2 sau 10 mg/ml. Dozele utilizate sunt de 500 mg x 2/zi, pe cale orală;
* **Norfloxacinul** (Noraxin®) se prezintă sub formă de tablete de 400 mg, cu administrare orală. Dozele utilizate sunt de 400 mg x 2/zi. O doză unică de 800 mg de Norfloxacin, pe cale orală, poate vindeca uretritele sau faringitele neisseriene;
* **Ofloxacinul** (Floxin®) se prezintă sub formă de tablete de 200, 300 şi 400 mg, cu administrare orală.

Efecte adverse:

- greţuri, vărsături, diaree;
- mai rar: cefalee, vertije, insomnii;
- teste funcţionale hepatice anormale;
- rash cutanat;
- suprainfecţii cu streptococi şi *Candida*.

Administrarea concomitentă a Teofilinei şi chinolonelor poate conduce la creşterea nivelelor serice de Teofilină, cu riscul efectelor toxice, în special, convulsii.

AGENŢI TERAPEUTICI ANTIFUNGICI

Cei mai mulţi fungi sunt complet rezistenţi la acţiunea medicamentelor antibacteriene. Numai un număr mic de substanţe exercită un efect inhibitor asupra fungilor patogeni pentru om şi cele mai multe dintre aceste substanţe sunt relativ toxice.

I. Medicamente antifungice cu acţiune sistemică

1. Amfotericina B

Amfotericinele A şi B sunt antibiotice antifungice produse de *Streptomyces nodosus*, purificate în 1956. Amfotericina A nu este utilizată în terapie.

Structură chimică

Din punct de vedere chimic, Amfotericina B este un macrolid polienic amfoteric. Este insolubilă în apă, instabilă la 37°C, dar stabilă săptămâni întregi la 4°C. Preparatele microcristaline pot fi aplicate local, dar nu sunt bine absorbite în această formă de administrare. Pentru utilizarea sistemică, prin injectare i.v., se foloseşte un preparat coloidal.

Spectrul antifungic

"In vitro", 0,1-0,8 g/ml, inhibă:

- *Histoplasma capsulatum*;
- *Cryptococcus neoformans*;
- *Coccidioides immitis*;
- *Candida albicans*;
- *Blastomyces dermatitidis*;
- *Sporothrix schenckii* etc.

Nu este eficientă asupra bacteriilor, dar este activă faţă de *Naegleria meningoencephalitis.*

Mecanismul de acţiune nu este bine cunoscut. Se pare că se leagă ferm de membrana celulei fungice, în prezenţa ergosterolului (sterol caracteristic fungilor). Membrana celulei fungice este alterată, probabil prin formarea unor pori, prin care macromoleculele celulare şi ionii difuzează în mediul exterior celulei, realizându-se, astfel, leziuni celulare ireversibile. Bacteriile nu sunt sensibile la

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea polienelor, deoarece ele nu prezintă în structură ergosterol (compus esenţial pentru ataşarea polienelor la membrana celulară).

Rezistenţa la Amfotericină poate rezulta dintr-o scădere a ergosterolului membranar sau o modificare a structurii membranare, astfel încât să devină imposibilă ataşarea medicamentului la membrană.

Amfotericina B se leagă uneori în proporţii semnificative la colesterolul din membrana celulelor animale, ceea ce explică gravitatea reacţiilor sale adverse la om.

Farmacocinetică

Este slab absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal.

Administrarea orală este eficientă numai asupra fungilor din lumenul tractului intestinal şi nu poate fi utilizată pentru tratamentul bolilor sistemice.

Administrarea i.v. de 0,6 mg/kgc/zi determină nivele sanguine de 0,3-1 g/ml. Mai mult de 90% se leagă de proteinele plasmatice. Amfotericina injectată este excretată lent, în câteva zile. Medicamentul este larg ditribuit în ţesuturi, dar numai 2-3% din nivelele sanguine sunt realizate în l.c.r. În consecinţă, administrarea intrarahidiană este necesară în meningitele fungice.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Amfotericina B** (Fungizone Intravenous®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole (50 mg/o fiolă cu soluţie).

În infecţiile fungice sistemice se administrează i.v. lent; doza iniţială este de 1-5 mg/zi, se creşte cu 5 mg zilnic până la doza finală de 0,4-0,7 mg/kgc/zi. Această doză se continuă 6-12 săptămâni sau mai mult, nedepăşind doza zilnică de 60 mg.

În meningitele fungice administrarea se face sub formă de injecţii intrarahidiene de 0,5 mg x 3/săptămână, cel puţin 10 săptămâni. Perfuzia se continuă uneori cu un rezervor Ommaya.

Pentru a înlătura apariţia rezistenţei se folosesc în terapie asocieri cu Flucytosine.

În unele infecţii micotice, activitatea Amfotericinei B este crescută prin asociere cu Rifampicină sau Tetraciclină, putând scădea doza de antifungic.

Scanned with OKEN Scanner

În ulcerele corneene fungice, poate fi eficientă administrarea prin instilaţii conjunctivale a unei soluţii cu o concentraţie de 1 mg/ml, la intervale de 30 minute între administrări.

Reacţii adverse:

- senzaţie de frig;
- febră;
- vărsături;
- cefalee.

Atenuarea acestor efecte adverse se realizează prin scăderea dozei, administrarea de fenotiazine, corticosteroizi, acid acetil-salicilic.

Amfotericina B mai poate determina următoarele reacţii adverse:

- leziuni renale şi hepatocelulare;
- anemie;
- tulburări hidro-electrolitice (hipokaliemie) ;
- simptome neurologice.

2. Flucytosin

Flucytosinul (5-F.C.), 5-fluoro-citosin-ul, este un compus antifungic cu administrare orală:

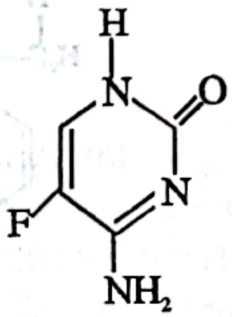


Fig. 211. Flucytosin

Spectrul antifungic:

- *Candida;*
- *Cryptococcus;*
- *Torulopsis;*
- *Aspergillus.*

În cursul administrării pot să apară mutante rezistente.

Mecanism de acţiune:

Scanned with OKEN Scanner

Inhibă timidilat-sintetaza şi sintezele de ADN.

Farmacocinetica

Dozele orale de 150 mg/kgc/zi sunt bine absorbite şi distribuite în ţesuturi, inclusiv l.c.r., unde concentraţiile pot atinge valori de 60-80% din cele serice.

Aproximativ 20% se leagă de proteinele plasmatice.

5-FC este excretat prin rinichi. Insuficienţa renală limitează utilizarea medicamentului şi impune scăderea dozelor.

Reacţii adverse:

- depresie medulară;
- hepatotoxicitate;
- greţuri, vărsături, rash cutanat.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

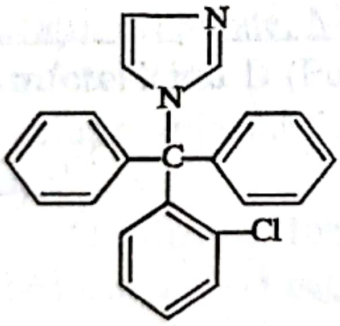
* **Flucytosin** (Ancobon®) se prezintă sub formă de capsule de 250 şi 500 mg, pentru administrare orală.

În meningitele fungice se administrează 6-12 g/zi, divizate în doze parţiale, pe cale orală.

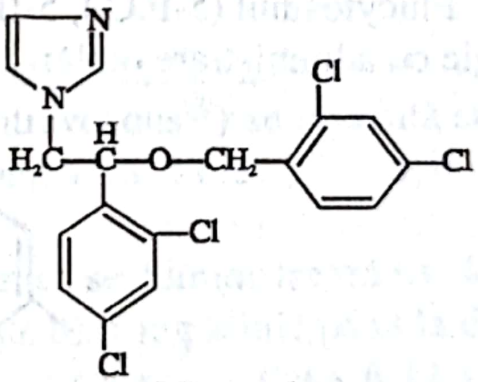
În meningitele criptococice se asociază cu Amfotericina B.

3. Antifungice imidazolice

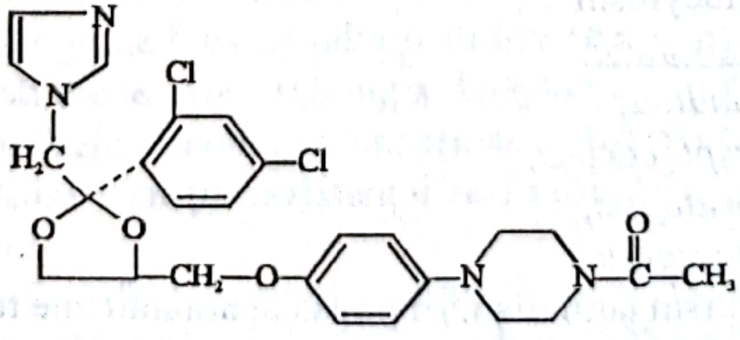
Sunt reprezentate de: Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol:



Clotrimazol



Miconazol



Ketoconazol

Fig. 212. Antifungice imidazolice

Sunt imidazoli sintetici care inhibă fungii, prin blocarea biosintezelor lipidelor fungice, în special a ergosterolilor membranari şi, probabil, prin mecanisme adiţionale.

Clotrimazolul este indicat în: candidioze bucale; dermatofitoze şi micoze vaginale.

Este toxic în administrare sistemică.

Miconazolul este indicat în dermatofitoze şi candidioze vaginale; infecţii fungice diseminate; meningite fungice.

În meningitele fungice se administrează pe cale intrarahidiană (10-20 mg/zi) sau intraventricular.

Efectele adverse ale Clotrimazolului şi Miconazolului sunt:

- tromboflebite;
- vărsături;
- anemie;
- trombocitoze;
- hiponatremie;
- hiperlipidemie;
- rar, leucopenie, reacţii alergice;
- cresc efectul anticoagulant al medicamentelor dicumarinice.

Ketoconazolul

Este cunoscut ca primul antifungic cu administrare pe cale orală, eficient în micozele sistemice. Se administrează o doză zilnică de 200-400 mg, în timpul meselor. Este rapid absorbit, la nivelul intestinului; concentraţiile în SNC sunt scăzute. Tratamentul durează 1-2 săptămâni în infecţiile bucale şi vaginale şi 3-8 săptămâni în dermatofitoze. La copii cu imunodeficienţe şi micoze bucale, tratamentul durează 4-10 luni. Nu este eficient în meningite. În schimb, este medicamentul de elecţie în blastomicozele diseminate. Blochează sintezele steroizilor corticosuprarenalieni şi ale androgenilor determinând ginecomastie.

Reacţii adverse:

- greţuri, vărsături, rash cutanat;
- creşte nivelul transaminazelor serice;

Scanned with OKEN Scanner

- hepatotoxicitate.

Nu se observă mutante rezistente. Absorbţia orală este împiedicată de administrarea concomitentă a antiacidelor, Cimetidinei, Rifampicinei.

Un medicament cu acţiune similară cu cea a Ketoconazolului este **Fluconazolul**, folosit în tratamentul aspergilozelor invazive, a cromomicozelor etc.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Daktarin®** este produs de "Jensen Pharmaceutica" şi se prezintă sub mai multe forme de condiţionare:

a. Pentru uz local:

Miconazol-nitrat 2% se prezintă sub formă de cremă şi pulbere (pudră), având acţiune antifungică şi bactericidă cu spectru îngust.

Tot pentru administrare locală, există loţiuni sau soluţii alcoolice cu miconazol.

Structură chimică: este un derivat 1-{2,4-dicloro-ß{2,4-(diclorobenzil)oxifenetil}-imidazol nitrat, cu o GM=479,14.

Formula cremei:

- Macrogol 6-32 stearat;
- Glicol - stearat;
- Peglicol 5-oleat;
- Ulei mineral;
- Hidroxianisol - butilat;
- Acid benzoic;
- Apă distilată.

Formula pulberii:

- Bioxid de silicon coloidal;
- Oxid de zinc;
- Talc.

Spectrul de activitate:

- Dermatophyte şi alţi fungi;
- Bacterii (coci şi bacili) Gram(+).

Mecanism de acţiune:

Daktarin inhibă biosintezele de ergosterol din fungi şi modifică compoziţia şi a altor lipide membranare fungice, determinând necrozele celulelor fungice.

Indicaţii:

Scanned with OKEN Scanner

- Dermatofitoze şi alte micoze;
- Micoze infectate secundar.

Crema şi pudra nu produc nivele sanguine detectabile, după o aplicare locală.

Daktarin cremă este indicat în:

- infecţii cutanate cu Dermatophyte sau alţi fungi (*Tinea capitis, coporis, manuum, barbae, cruris, pedis* - "piciorul de atlet");
- micoze secundar infectate cu unele bacterii Gram(+) (de exemplu, în dermatitele "napkin" ("şervet").

Daktarin pudră (în mod obişnuit în combinaţie cu cremă sau loţiune) este indicat în:

- dermatitele "napkin";
- tratamentul infecţiilor inghinale şi/sau interdigitale determinate de dermatophyte.

Pudra poate fi utilizată profilactic în şosete şi pantofi.

Contraindicaţii:

- indivizi cu hipersensibilitate la Miconazol şi alte produse din Daktarin cremă şi pudră.

Reacţii adverse:

În mod obişnuit, Daktarin crema şi pudra sunt foarte bine tolerate. Au fost raportate cazuri izolate de iritaţie sau senzaţie de arsură după aplicarea cremei Daktarin.

Pot apare reacţii alergice după aplicarea cutanată a cremei.

Precauţii:

- Dacă apar iritaţii cutanate, tratamentul se întrerupe.
- Nu trebuie să pătrundă în ochi, nici pudra, nici crema.
- Sunt necesare măsuri generale de igienă.

Crema şi pudra nu sunt absorbite sistemic, deci, pot fi utilizate în timpul sarcinii şi alăptării.

Preparatele se aplică la locul leziunii de 2 ori/zi.

Durata terapiei variază între 2 şi 6 săptămâni, în funcţie de localizarea şi severitatea leziunii.

Tratamentul trebuie continuat cel puţin 1 săptămână, după dispariţia semnelor şi simptomelor.

Condiţionare:

- **Daktarin cremă** (20 mg nitrat de miconazol/g) este condiţionată în tuburi de 15 g şi 30 g.

Scanned with OKEN Scanner

- **Daktarin pudră** (20 mg nitrat de miconazol/g) este condiţionată în spray-uri de 20 g.

- **Daktarin loţiune,** conţinând 20 mg miconazol, în spray de 30 g.

- **Daktarin soluţie alcoolică,** conţinând miconazol 2%; nu se aplică pe răni deschise, în ochi sau pe mucoase.

Se păstrează la 15°-30°C, protejate de lumină.

b. Pentru administrare orală:

Daktarin, sub formă de tablete şi gel pentru administrare orală, conţine Miconazol.

Structura chimică: este 1-{2,4-dicloro-ß-{2,4-diclorobenzil)oxifenetil}-imidazol, cu o GM = 416,13.

Fiecare tabletă conţine 250 mg Miconazol; gelul pentru uz oral conţine 20 mg/g. (Fiecare măsură conţine 5 ml = 124 mg.)

Spectrul de activitate:

- Dermatophyte;
- Bacili şi coci Gram(+).

Mecanism de acţiune:

Inhibă sinteza ergosterolului în fungi şi modifică compoziţia lipidelor membranei fungice, rezultând necroze celulare fungice.

Farmacocinetică:

Biodisponibilitatea după administrarea orală este scăzută (25-30%), deoarece Miconazolul se absoarbe puţin la nivelul tractului intestinal.

Doze de 1000 mg la voluntari sănătoşi produc nivele plasmatice de 1,16 g/ml, în 2-4 ore de la ingestie. Aceste nivele sunt insuficiente pentru tratamentul micozelor superficiale şi sistemice. Partea absorbită din tablete sau gelul oral de Daktarin este puternic metabolizată. Mai puţin de 1% din doza administrată este găsită neschimbată în urină. În urină nu apar metaboliţi activi, iar timpul de înjumătăţire este de aproximativ 20 ore.

Indicaţii:

Gelul oral:

- tratamentul profilactic şi curativ al candidozelor cavităţii oro-faringiene şi tractului gastro-intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Tabletele:

- singure sau combinate cu Daktarin i.v. se utilizează ca măsură terapeutică sau profilactică pentru micozele digestive;
- în asociere cu Daktarin pe cale i.v. constituie o măsură terapeutică sau profilactică pentru micozele sistemice, cum ar fi candidozele.

Contraindicaţii:

- persoane cu hipersensibilitate cunoscută la Miconazol;
- disfuncţii hepatice.

Reacţii adverse:

- greţuri;
- după tratament îndelungat: diaree;
- rar, reacţii alergice.

Precauţii:

- dacă se utilizează concomitent Daktarin şi anticoagulante, trebuie monitorizat tratamentul cu anticoagulante;
- dacă se utilizează concomitent Miconazol şi Fenitoin, trebuie urmărite nivelele plasmatice ale ambelor medicamente.

Nu s-au înregistrat efecte embriotoxice sau teratogene în experimentul pe animale. Nu există date legate de excreţia Daktarinului în laptele uman. Totuşi, Daktarinul se utilizează cu prudenţă la femeile însărcinate şi la cele care alăptează.

Interacţiuni:

- Daktarinul poate creşte efectul anticoagulant al derivaţilor cumarinici. Dacă este necesar, trebuie "ajustată" doza de anticoagulant;
- Daktarinul poate potenţa efectul hipoglicemic;
- încetineşte metabolismul Fenitoinului, putând impune scăderea dozei de Fenitoin.

Mod de administrare. Doze.

Gel oral:

- la copii mici: 1/4 din măsura de gel x 4/zi;
- la copii şi adulţi: 1/2 din măsura de gel x 4/zi.

Gelul nu se înghite imediat, se ţine în gură cât mai mult posibil.

Tablete:

- la adulţi: 1 tabletă x 4/zi;
- la copii: 20 mg/kgc/zi;

Scanned with OKEN Scanner

- la copii mici: se foloseşte gel (tabletele le înghit greu): 20 mg/kgc/zi (o măsură = 124 mg/5 kg).

Tratamentul trebuie continuat pentru cel puţin 1 săptămână după dispariţia simptomelor.

Pentru candidozele orale, protezele dentare se scot noaptea şi se perie cu gel.

Supradozările (accidentale) determină: vărsături, diaree. Nu există antidot disponibil. Datorită absorbţiei limitate, nu apar efecte centrale sau cardiace.

Condiţionare:

- **Daktarin oral, gel,** tub de 40 g (20 mg Miconazol/g)
- **Daktarin oral, tablete,** pachete de câte 10 tablete (250 mg Miconazol/tb).

Se depozitează la 15°-30°C, protejat de lumină.

c. Pentru administrare i.v. şi/sau sub formă de instilaţii:

Se foloseşte Daktarin, soluţie, conţinând 10 mg miconazol/ml (1%).

Mod de administrare:

- i.v., 20 ml (1 fiolă) x 2/zi, diluat;
- instilaţii vezicale, 20 ml x 2(4)/zi, nediluat;
- instilaţii sinusale, 20 ml x 2/zi, nediluat;
- instilaţii bronşice sau aerosoli, 5 ml x 4(8)/zi (în diluţie de 20 ml Daktarin în 60 ml ser fiziologic);
- administrare intratecală, 2 ml/zi (nediluat).

Reacţii adverse:

- reacţii alergice;
- diaree;
- frison;
- ameţeli;
- prurit;
- greţuri şi vărsături (în cazul unei administrări excesive).

În administrările prelungite se urmăresc testele hepatice.Administrarea prelungită i.v. poate determina apariţia de tromboflebite. De asemenea, pot apare şi tulburări de ritm cardiac.

Contraindicaţii:

Nu se administrează în timpul sarcinii şi la persoanele sensibile la Miconazol.

Condiţionare: fiole conţinând 20 ml soluţie (10 mg/ml).

Scanned with OKEN Scanner

* **Daktacort®** este produs de "Jensen Pharmaceutica".

Conţine 1% hidrocortizon (10 mg/1 g) şi 2% nitrat de Miconazol (20 mg/1 g) şi se prezintă sub formă de cremă (tub cu 15 g).

Indicaţii:

- infecţii cutanate cu dermatophyte sau candidoze în care predomină simptomele inflamatorii (Daktacort este, astfel, indicat pentru stadiile iniţiale ale tratamentului); după dispariţia simptomelor inflamatorii se foloseşte Daktarin® cremă;
- infecţii micotice suprainfectate cu bacterii Gram(+).

Tratamentul se continuă fără întrerupere până ce leziunile au dispărut complet (2-5 săptămâni). Este foarte bine tolerat local.

Contraindicaţii:

- TBC cutanată;
- herpes simplex;
- vaccina;
- varicelă.

Se administrează cu precauţie la copii şi la femeile însărcinate.

* **GYNO-Daktarin®** este produs de "Jensen Pharmaceutica".

Se prezintă sub formă de:

- **Cremă** numai pentru uz vaginal: conţine nitrat de miconazol 2% şi este, din punct de vedere al structurii chimice, 1-{2,4 dicloro-ß-{(2,4-diclorobenzil)oxy}phenetyl}-imidazol-nitrat, cu o GM = 479,14.

Formula cremei: stearat, glicol-stearat, peglicol-5-oleat, ulei mineral, hidroxi-anisol-butilat, acid benzoic,
apă distilată.

Spectrul de activitate:

- Dermatophyte;
- Bacili şi coci Gram(+).

Mecanismul de acţiune este similar cu cel al Daktarinului.

Absorbţia sistemică după administrarea vaginală este limitată. La 8 ore după administrarea intravaginală, 90% din nitratul de Miconazol se află încă în vagin.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- tratamentul local al vulvo-vaginitelor candidozice şi supra-infectărilor datorate bacteriilor Gram(+);
- balanite micotice.

Contraindicaţii:

- persoane cu hipersensibilitate la nitratul de Miconazol sau alţi compuşi ai cremei.

Reacţii adverse:

- în mod obişnuit este bine tolerată;
- rar, poate produce: iritaţie locală, prurit, senzaţie de arsură, în special la debutul tratamentului.

Precauţii:

- la apariţia efectelor adverse se întrerupe tratamentul;
- igienă locală;
- tratamentul ambilor parteneri.

Se poate utiliza numai în primul trimestru de sarcină. Se impun precauţii la utilizarea în timpul alăptării.

Mod de administrare. Doze:

Se administrează local, o dată pe zi, conţinutul unui aplicator (aproximativ 5 g cremă), timp de 7 zile (până ce dispar pruritul şi leucoreea).

- **Ovule de 100 mg**: se administrează intravaginal, 1 ovul/zi, seara, la culcare, până la dispariţia pruritului şi leucoreei.
- **Ovule de 200 mg**: se administrează intravaginal, 1 ovul/zi, seara, timp de 7 zile.
- **Ovule de 400 mg**: se administrează intravaginal, 1 ovul/zi, seara, timp de 3 zile (până la 6 zile).
- **Ovule de 1200 mg**: indicate în formele severe de infecţie, la începutul tratamentului.

* **Nizoral®** este produs de "Jensen Pharmaceutica".

Se prezintă sub mai multe forme de condiţionare:

a. Pentru administrare orală:

- **Nizoral, tablete, suspensie:**

Este un derivat de sinteză imidazol-dioxolanat.

Spectrul de activitate (fungistatic):

- Dermatophyte;

Scanned with OKEN Scanner

- *Candida, Pityrosporum, Torulopsis, Cryptococus*;
- fungi dimorfi şi eumicete;
- mai puţin sensibile: *Aspergillus*, *Sporothrix* schenckii, *Dematiaceae*, *Mucor*, alte phycomycete (cu excepţia *Entomophthorales*).

Mecanism de acţiune:

Similar cu cel al Daktarinului. Nu se cunoaşte dezvoltarea rezistenţei.

Indicaţii:

- infecţii cutanate determinate de fungii de mai sus (răspund slab la terapii sistemice);
- onchomicoze;
- infecţii gastro-intestinale;
- candidoze vaginale recurente, care răspund slab la terapii locale;
- infecţii fungice sistemice: candidoze sistemice, paracoccidioidmicoze, histoplasmoze, coccidoidmicoze, blastomicoze;
- tratamentul profilactic al pacienţilor cu mecanisme scăzute de apărare imunitară (determinate de boli sau medicamente), implicând creşterea riscului de infecţii fungice.

Contraindicaţii:

- hepatite acute sau cronice;
- hipersensibilitate la acest medicament.

Reacţii adverse:

- este foarte bine tolerat;
- foarte rar, pot apare: balonări gastro-intestinale, greţuri, vertije, cefalee, fotofobie, parestezii, trombocitopenie, exanteme, prurit;
- extrem de rar, poate determina: alopecie, urticarie, rash;
- reacţii alergice (la puţini pacienţi);
- la doze mai mari decât cele terapeutice (> 200-400 mg/zi) poate determina ginecomastie reversibilă şi oligospermie (în cazuri rare);
- la doze de 200 mg/zi, administrate în priză unică, poate apare o scădere tranzitorie a nivelului plasmatic de testosteron (nivelul plasmatic al testosteronului se normalizează în 24 ore de la

Scanned with OKEN Scanner

administrarea Nizoralului); în terapia de lungă durată, la 200 mg/zi, nivelele testosteronului se menţin în limite obişnuite;

- foarte rar, poate determina hepatite (probabil, mai ales idiosincratice), observate la 1/12000 de pacienţi. Se va întrerupe tratamentul pentru o perioadă de timp.

În administrarea medicamentului se impune prudenţă, în special pentru riscul de hepatită, la:

- femei peste 50 ani;
- tratament cu Griseofulvin în antecedente; după tratamentul cu Griseofulvin, este necesar să se aştepte 1 lună, până la începerea tratamentului cu Nizoral;
- antecedente de boli hepatice;
- intoleranţă crescută la medicamente şi utilizarea concomitentă a unor medicamente cu risc hepatotoxic;
- teste funcţionale hepatice alterate în cursul unei terapii cu Nizoral cu o durată de peste 2 săptămâni (pacienţii cu infecţii fungice, trataţi sau nu cu Nizoral, prezintă o creştere medie tranzitorie, asimptomatică a transaminazelor sau a fosfatazelor alcaline; această reacţie asimptomatică este inofensivă şi nu cere o întrerupere a terapiei).

Interacţiuni:

Nizoralul scade răspunsul în cortisol la stimularea cu ACTH. De aceea, funcţia CSR trebuie urmărită, la bolnavii cu insuficienţă CSR sau cu funcţie CSR limitată şi la pacienţii supuşi stresului pe o perioadă lungă de timp (intervenţii chirurgicale majore, terapie intensivă etc.).

Pentru o absorbţie maximă, Nizoralul ar trebui administrat în timpul mesei.

Absorbţia medicamentului depinde de o bună secreţie gastrică şi, de aceea, nu se administrează simultan cu medicamente care inhibă secreţia gastrică (anticholinergice, antiacide, antagonişti anti-H_2).

Când sunt indicate şi alte medicamente, acestea nu se iau mai repede de 2 ore după administrarea de Nizoral.

Administrarea concomitentă a Ketoconazolului cu Rifampicina sau Isoniazidă scade nivelele sanguine ale Ketoconazolului.

Ketoconazolul inhibă unele oxidaze hepatice; el poate să scadă eliminarea medicamentelor administrate simulatan, al căror

Scanned with OKEN Scanner

metabolism depinde de aceste enzime, iar creşterea nivelelor acestor medicamente când sunt administrate odată cu Ketoconazolul determină o creştere a efectelor lor adverse. De exemplu: Ciclosporina, Terfenadina, anticoagulantele, Metil-prednisolonul, Busulfanul. Când aceste medicamente se administrează cu Ketoconazol, dozele lor trebuiesc scăzute, dacă este necesar.

Excepţional, au fost citate reacţii disulfiram-like la alcool, caracterizate prin roşeaţă, rash, edeme periferice, greţuri, cefalee. Toate aceste simptome dispar în câteva ore.

Utilizarea în timpul sarcinii şi alăptării:

Nizoral induce sindactilism la şoareci, la o doză de 80 mg/kgc.

Nu există studii care să arate efectele utilizării medicamentului la femeia însărcinată.

Nu se utilizează în perioada alăptării, deoarece este excretat în lapte.

Mod de administrare. Doze.

1. la adulţi:

- în infecţiile cutanate: 1 tabletă (200 mg) sau două măsuri de câte 5 ml suspensie buvabilă, în doză unică/zi, în timpul mesei; se poate creşte doza la 2 tablete/zi (400 mg) sau 4 măsuri de câte 5 ml suspensie buvabilă, în doză unică.
- în candidozele vaginale: 2 tablete (400 mg) sau 4 măsuri de câte 5 ml suspensie buvabilă, în doză unica/zi, în timpul mesei.

2. la copii:

- la copiii sub 15 kg: 1 ml suspensie buvabilă (20 mg) x 3/zi, în timpul meselor;
- la copiii cu greutatea între 15-30 kg: 5 ml suspensie buvabilă (100 mg), în doză unică/zi, în timpul meselor;
- la copiii de peste 30 kg: la fel ca la adulţi.

Schema aceasta de tratament se continuă încă 1 săptămână după dispariţia simptomelor şi negativarea culturilor.

b. Pentru administrare la nivelul tegumentelor şi mucoaselor:

- **Nizoral, cremă;**
- **Nizoral, ovule (400 mg);**
- **Nizoral, şampon.**

Scanned with OKEN Scanner

* **Sporanox®** este produs de "Jensen Pharmaceutica".

Sporanox este un derivat itraconazolic, fiind un agent antifungic, condiţionat sub formă de capsule de 100 mg.

Are un spectru antifungic îngust:

- Dermatophyte;
- *Aspergillus.*

Mecanism de acţiune: este similar cu cel al Daktarinului.

Indicaţii:

- candidoze vulvo-vaginale;
- pitiriazis versicolor;
- tinea corporis, tinea pedis, tinea manus;
- candidoze orale;
- keratite fungice.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- pacienţi cu hipersensibilitate.

Se administrează cu prudenţă la persoanele care iau contraceptive orale.

Interacţiuni:

- Nu se administrează concomitent cu Rifampicina (scade nivelele Itraconazolului).
- Administrarea concomitentă a Fenitoinului scade nivelele plasmatice ale Itraconazolului.

Reacţii adverse:

- greţuri;
- dureri abdominale;
- cefalee;
- dispepsie.

* **Fluconazol** (Diflucan®) se prezintă sub formă de tablete de 50; 100 şi 200 mg, cu administrare pe cale orală şi sub formă de soluţie injectabilă condiţionată în fiole de 200 şi 400 ml (2 mg/ml).

4. Hidroxistilbamidina

Este o diamidină aromatică activă faţă de *B.dermatitidis* "in vitro" şi "in vivo". Din cauza efectelor toxice hepatice şi renale severe, a fost înlocuită cu Amfotericina B.

Scanned with OKEN Scanner

5. Ciclopiroxolamina

Ciclopiroxolamina (Batrafen®), o structură nouă, este eficientă pe agenţii oportunişti; traversează stratul cornos.

6. Griseofulvina

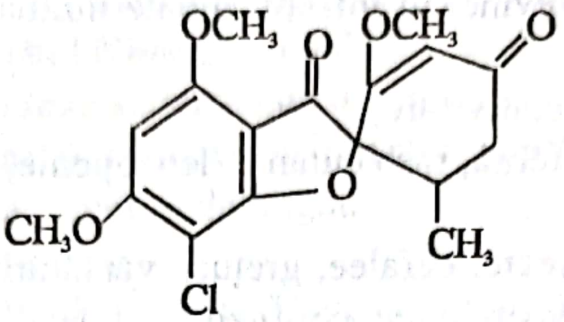


Fig. 213. Griseofulvina

Izolată din *Penicillium griseofulvum*, în 1939, a fost introdusă în clinică în 1957 (tratamentul dermatofitozelor). Este stabilă la temperaturi înalte, inclusiv autoclavare. Este foarte insolubilă în apă.

Activitate antifungică:

- inhibă creşterea dermatofitelor;
- poate realiza rezistenţă.

Mecanism de acţiune: probabil interferă cu funcţiile microtubulilor sau cu sintezele acidului nucleic şi polimerizarea sa. Efectul inhibitor poate fi parţial înlăturat prin purine.

Farmacocinetică

Se folosesc preparate cu microparticule de substanţă activă, care se absorb mai bine. Medicamentul (administrat în doză de 1 g/zi, la adulţi) se cantonează la nivelul pielii, unde se leagă de formaţiunile de keratină (se foloseşte în onicomicoze). Griseofulvina ingerată este excretată prin fecale şi numai o mică parte prin urină.

Indicaţii:

Aplicarea locală are un efect mic.

Administrarea orală:

- sub formă de preparate cu microparticule, câte 0,5-1 g/zi, divizate în doze parţiale (la copii, 15 mg/kgc/zi);
- sub formă de preparate cu ultramicroparticule, câte 0,3-0,6 g/zi, la adulţi (7,25 mg/kgc/zi, la copii).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul durează 3-6 săptămâni în infecţii ale părului şi ale pielii şi 3-6 luni în infecţii ale unghiilor.

Se poate folosi în tratamentul unor artrite scapulo-humerale consecutive unor viroze.

Poate creşte metabolismul Warfarinei. Fenobarbitalul scade absorbţia Griseofulvinei în intestin. Poate inhiba mitozele în metafază.

Reacţii adverse (relativ rare):

- alergice: febră, rash cutanat, leucopenie, reacţii de tip boala serului;
- toxice directe: cefalee, greţuri, vărsături, diaree, reacţii hepatotoxice, fotosensibilizare, confuzii mintale;
- este teratogenă şi carcinogenă;
- microhemoragii subungheale, fără semnificaţii deosebite.

II. Medicamente antifungice cu administrare locală

1. Nistatinul

Nistatinul este un macrolid polienic. Este puţin solubil în apă, dar se descompune în prezenţa apei sau a plasmei.

Spectrul antifungic:

- Candida;
- Dermatophyte.

"In vivo", acţiunea sa este limitată la suprafaţă, unde medicamentul neabsorbit vine în contact direct cu fungii. Pot apare tulpini rezistente la *Candida*.

Mecanism de acţiune:

Implică legarea Nistatinului la sterolii membranei fungice, în special ergosterolul. Acesta modifică permeabilitatea membranei şi proprietăţile ei de transport. Rezultă o scădere a cationilor şi a macromoleculelor din celulă.

Farmacocinetică

Nu este semnificativ absorbit prin piele, membrane mucoase sau tract gastro-intestinal. Se administrează pe cale orală şi este eliminat prin fecale. După administrarea orală, nu realizează nivele eficiente sangvine, iar administrarea parenterală este toxică.

Indicaţii: în terapia locală a infecţiilor cu Candida albicans.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Nistatin** (Nistatin(+), Stamicin(+), Nystatin®, Mycostatin®) se prezintă sub formă de drajeuri, conţinând Nistatin 500000 UI, pulbere pentru prepararea de suspensie de uz intern, conţinând Nistatin 80 mg sau 400000 UI/g (condiţionată în flacoane cu 6 g), sub formă de comprimate vaginale conţinând Nistatin 200000 Ui şi sub formă de ovule conţinând Nistatin 150000 UI.

Indicaţii: candidoze superficiale ale mucoaselor (orală, gastro-intestinală, vaginală) şi cutanate; se pot asocia antibioticelor cu spectru larg, administrate timp îndelungat.

Dozele folosite sunt:

- la adulţi: 1 drajeu x 3/zi (după mese); în candidozele vaginale, câte 1 comprimat vaginal sau 1 ovul x 2/zi, dimineaţa şi seara;
- la copii, până la 5 ani: 100000 UI la fiecare 6 ore;
- la copii între 6-12 ani: 500000 UI x 2(3)/zi, sub formă de drajeuri sau suspensie buvabilă (suspensia se prepară prin agitarea pulberii dintr-un flacon, în 20 ml apă distilată, obţinându-se 120000 UI/ml); suspensia poate fi folosită şi în aplicare locală.

Reacţii adverse: greţuri, vărsături, diaree, iritaţie vaginală. Reacţiile adverse sunt rare şi de mică intensitate.

Contraindicaţii: la persoanele cu intoleranţă sau alergie la Nistatin.

Preparatele cu Nistatin conţin adesea şi substanţe cu acţiune antibacteriană.

2. **Tolnaftat**

Tolnaftat (Aftate®, Tinactin®) se prezintă sub formă de creme, pudre sau soluţii şi este utilizat în tratamentul dermatofitozelor. Nu este eficient pe *Candida*. Determină reacţii alergice şi toxice minime. Nu prezintă absorbţie sistemică semnificativă.

3. **Clotrimazolul şi Miconazolul**, pentru administrare locală. (Detalii sunt prezentate în subcapitolul "Antifungice cu administrare sistemică".)

4. **Natamycin**

Este un antifungic polienic.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- sub formă de suspensie oftalmică 5%, pentru tratamentul keratitelor determinate de *Fusarium, Cephalosporium*;
- în tratamentul candidozelor orale şi vaginale.

Efectele toxice sunt scăzute.

5. Candicidin

Este un antifungic polienic.

Se adminstrează sub formă de:

- tablete vaginale;
- unguente.

Este eficient în candidoze. Efectele toxice sunt scăzute.

6. Acizii graşi

Acidul undecilenic şi sărurile sale se administrează sub formă de creme sau pudre.

Indicaţii: infecţii fungice determinate de Tinea pedis şi corporis.

7. Haloprogin

Se prezintă sub formă de creme 1% sau soluţii.

Are acţiune pe *Dermatophyte*. Se absoarbe o proporţie de 10-20% din dozele administrate (aplicaţii locale).

Efecte adverse: iritaţii locale (rare).

ANTIVIRALELE

Virusurile sunt "paraziţi" obligatoriu intracelulari. Replicarea lor depinde de procesele metabolice ale celulelor gazdei. De aici rezultă gradul mare de toxicitate al unor antivirale: inhibând virusurile, au efect toxic asupra celulelor gazdei. Antiviralele pot fi utilizate curativ sau în scop profilactic (de exemplu, Amantadina se administrează pentru profilaxia infecţiilor cu virusul *Influenza A* iar Methisazona se administrează profilactic în infecţiile cu poxvirusuri).

Scanned with OKEN Scanner

Replicarea virală se desfăşoară în următoarele etape:

1. adsorbţia şi penetrarea în celulele susceptibile;
2. sintezele proteice precoce, nestructurale, de exemplu, de acid-nucleic-polimeraze;
3. sintezele de ARN şi ADN;
4. sintezele tardive de proteine structurale;
5. asamblarea (maturarea) particulelor virale şi eliberarea lor din celula gazdă.

Medicamentele antivirale trebuie abordate din punct de vedere al acţiunii lor asupra acestor etape.

I. Inhibiţia adsorbţiei şi penetrării în celulele susceptibile

* **Gama Globulina** conţine anticorpi specifici împotriva antigenelor superficiale virale. Interferă cu intrarea particulei virale în celulă, probabil prin blocarea penetrării, mai mult decât prin inhibarea adsorbţiei.

Mod de administrare: injecţii i.m. de Imun-Globulină USP, 0,025-0,25 ml/kgc, în perioada de incubaţie a virozei.

Indicaţii: hepatite, rabie, poliomielita, varicela-zoster etc. Efectul protectiv scade după 2-3 săptămâni de la administrare. Pentru infecţii cu perioada de incubaţie mare, se repetă injectarea la fiecare 3 săptămâni. Aceasta este o metodă de imunizare activă-pasivă.

Administrarea i.v. a unei soluţii cu 10% maltoză sau sucroză se indică atunci când administrarea i.m. este dificilă.

* **Amantadina** (Symmetrel®) este o amină simetrică triciclică:

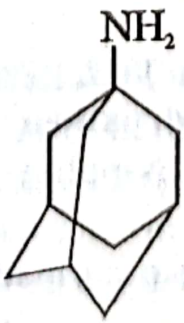


Fig. 214. Amantadina

Scanned with OKEN Scanner

Inhibă penetrarea în celulele susceptibile, pentru unele mixovirusuri (de exemplu, virusul *Influenza A*, dar nu şi virusul *Influenza B*), virusul rubeolei şi unele virusuri tumorale. Acţionează probabil prin tamponarea endosomilor (dependentă de pH); aceştia sunt înglobaţi în vacuole membranare, care înconjoară particulele virale. Împiedicarea acidifierii acestor vacuole blochează fuziunea capsidei virale cu endozomii membranari, împiedicând transferul materialului genetic viral în citoplasma celulei. În plus, la concentraţii mult mai mici ale medicamentului, infecţia este inhibată, prin împiedicarea ansamblării virusului, printr-o interacţiune specifică cu o proteină localizată la suprafaţa capsidei virale (Hay, 1985).

Doze: se administreaza doze zilnice de 200 mg Amantadină hidroclorică, 2-3 zile, înainte şi 6-7 zile după infecţia cu virusul *Influenza A*.

Se prezintă sub formă de capsule de 100 mg sau sirop conţinând 50 mg/5 ml, pentru administrare orală.

Farmacocinetică

Administrată pe cale orală, Amantadina este bine absorbită în intestin. 90% este excretată prin rinichi, în urină. La persoanele cu insuficienţă renală, se poate acumula determinând nivele toxice. La persoanele cu funcţie renală normală, timpul de înjumătăţire este de 12 ore.

Chimioprofilaxia cu Amantadina se realizează la contacţi.

* **Rimantadina** este un analog cu proprietăţi similare.

* Un alt medicament cu mecanism de acţiune similar este **Disoxaril**, activ pe virusul poliomielitic, virusul Coxsackie, rinovirusuri.

II. Inhibarea sintezelor intracelulare

1. Inhibarea sintezelor proteice precoce, nestructurale se poate face cu: **Guanidină** şi **Hidroxibenzilbenzimidazol**. Aceste substanţe inhibă formarea ARN-polimerazei. Frecvent apar tulpini rezistente.

Biguanidele, folosite o perioadă de timp în acest scop terapeutic, au fost abandonate.

2. Inhibarea sintezelor de acid nucleic:

* Ribavirin (Virazole®) este ribofuranosil-triazol-carboxamidă:

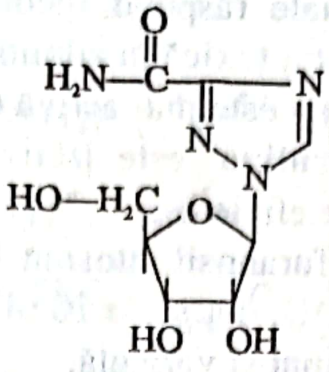


Fig. 215. Ribavirin

Interferă cu formarea guanidin-monofosfatului şi, în consecinţă, cu formarea acizilor nucleici.

Indicatii:

- infecţii cu virusul Influenza A şi B, virusul sinciţial respirator;
- hepatite;
- este tratamentul de elecţie pentru febra Lassa.

Dozele folosite sunt de 15 mg/kgc/zi.

Se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţie pentru aerosoli (6 g/dl de aerosol).

* **Pirimidina şi analogii de purine:**

a. **5-Fluorouracil-ul** şi **5-Bromouracil**-ul blochează replicarea ADN viral în culturile celulare, dar sunt relativ ineficiente "in vivo".

b. **Idoxuridina** (IDU,IUDR) inhibă "in vivo" replicarea virusului **Herpes simplex** în cornee, fiind indicată în tratamentul keratitelor herpetice. Aceasta este o circumstanţă specială, deoarece virusul se dezvoltă în corneea avasculară şi, astfel, medicamentul aplicat local, nu este înlăturat rapid prin vasele de sânge (care la acest nivel lipsesc).

Idoxuridina inhibă "în vitro" adenovirusurile.

Pentru tratamentul keratitei herpetice, Idoxuridina este aplicată prin instilaţii, câte o picătură soluţie apoasă 0,1%, în sacul conjuctival. Pot apare efecte toxice corneene, la o administrare care depăşeşte 10 zile. Se folosesc şi unguente 0,5%. Poate induce dermatite alergice de contact. Rezistenţa la Idoxuridină apare foarte frecvent. Se poate asocia cu glucocorticosteroizi, care scad răspunsul inflamator al epiteliului superficial.

Scanned with OKEN Scanner

Keratitele vacciniale răspund inconstant la tratamentul cu Idoxuridină. IDU este puţin toxică în administrarea sistemică.

Trifluorothimidina este mai activă decât IDU.

Bromvinildeoxiuridina este activă pe virusul *varicela-Zoster* (unde IDU nu este eficient).

c. **Cytarabina** (arabino-furanosil-citosina hidroclorică) este de 10 ori mai eficientă decât IDU, dar şi de 10 ori mai toxică. Nu este eficientă în herpesul diseminat şi varicelă.

Se administrează pe cale i.v. în doză unică de 0,3-2 mg/kgc/zi, 5 zile.

d. **Vidarabina** (Vira-A®) este arabino-furanosil-adenină; este cea mai puţin toxică şi cea mai eficientă dintre aceşti analogi. Vidarabina este fosforilată în celule, la un derivat trifosfat, care inhibă ADN-polimeraza virală, mai mult decât ADN-polimeraza mamiferelor. Este rapid metabolizată în hipoxantin-arabinosid şi eliminată în urină.

Vidarabina monofosfat (ARA-AMP) se administreaza i.v. Se prezintă sub formă de suspensie pentru soluţie injectabilă, conţinând 200 mg/ml. Există şi unguent 3%, eficient asupra herpes virusurilor de tip 1 şi 2 (mai mult asupra celor de tip 1).

Efectele adverse sunt: efecte toxice medulare, renale şi hepatice minime; efecte imunosupresive minime; efecte gastro-intestinale şi neurologice.

Dozele folosite sunt de 10-15 mg/kgc/zi, i.v., cu o durată de acţiune de 12 ore. În encefalitele herpetice tratamentul durează 10 zile, iar 40% din vindecaţi nu prezintă sechele.

* Alţi inhibitori ai sintezelor acizilor nucleici:

a. **Acidul fosfonacetic** inhiba ADN-polineraza herpes-virusurilor. Acţiunea sa "in vivo" este puţin cunoscută.

b. **Acyclovir** (Zovirax®), este un derivat de guanosină (Acycloguanosina):

Scanned with OKEN Scanner

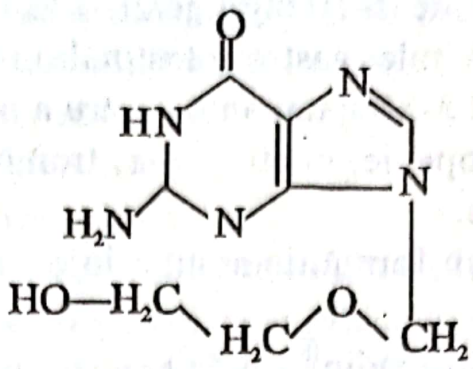


Fig. 216. Acyclovir

Pătrunde în celulele infectate unde este fosforilat la Aciclo-guanosin-trifosfat; astfel, inhibă ADN-polimeraza virală de 10-30 ori mai mult decât cea a celulelor de mamifere.

Indicaţii:

- doze de 250 mg/m^2 suprafaţă corporală x 3/zi, la intervale de 8 ore între administrări, pe cale i.v., timp de 18 zile, protejează indivizii împotriva infecţiilor severe cu herpes virus ce pot apare în timpul imunosupresiei posttransplant;
- se foloseşte în infecţii herpetice la gazdele compromise imunitar (15 mg/kgc/zi, i.v., 5-18 zile); nu s-au observat efecte adverse;
- herpes genital, encefalitele herpetice.

Aciclovir-ul administrat pe cale orală, în doze de 200 mg x 5/zi, realizează acelaşi efect terapeutic la persoane cu herpes genital primar, ca şi administrarea i.v. Totuşi, recăderile sunt mai frecvente după administrarea orală. Tratamentul profilactic durează 4-6 luni.

Aplicarea locală, în unguente 5%, poate limita leziunile muco-cutanate herpetice, la pacienţi imunodeprimaţi, dar nu şi la cei cu sistemul imunitar normal. Rezistenţa poate să apară în cursul terapiei.

Se prezintă sub formă de capsule de 200 mg şi sub formă de suspensie de uz oral, conţinând 200 mg/5 ml sau sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole (500 sau 1000 mg pulbere/fiolă).

c. **Ganciclovir**-ul (Cytovene®) pătrunde în celulele infectate cu cytomegalovirus şi este fosforilat într-un trifosfat care inhibă preferenţial ADN-polimeraza virală.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele folosite sunt de 5-10 mg/kgc/zi, i.v., 14 zile (în retinite, pneumonii, leziuni virale gastro-intestinale). Doza de întreţinere este de 5 mg/kgc/zi x 3-5/săptămâna, pentru a preveni recăderile.
Efecte adverse: leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, insuficienţă renală, convulsii.

Se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole (500 mg/fiolă).

d. **Azidotimidina** (Zidovudin®, AZT)

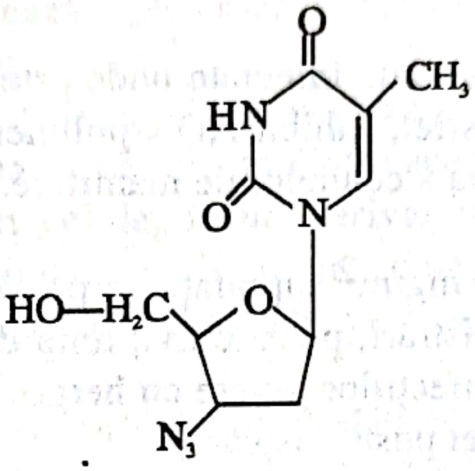


Fig. 217. Zidovudin

Retrovirusul HIV (AIDS) poate fi inhibat de acest medicament prin inhibarea revers-transcriptazei-HIV (pentru care medicamentul are o afinitate de 10 ori mai mare decât pentru enzima celulelor de mamifere). Se administrează fie pe cale orală, fiind bine absorbit prin intestin, fie pe cale parenterală, i.v. Este metabolizat în ficat şi se excretă prin rinichi. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ o oră. Pătrunde şi în L.C.R.

Doze de 200 mg AZT, administrată oral, la fiecare 4 ore, inhibă sintezele HIV şi reduc temporar mortalitatea şi morbiditatea prin HIV. Limfocitele T4 cresc în timpul tratamentului cu AZT.
Efecte adverse: medulotoxice (depresie) cu anemie severă, granulocitopenie, trombocitopenie; cefalee, agitaţie, insomnie.

Toxicitatea AZT este crescută prin administrarea concomitentă de Acetaminofen, Cotrimoxazol.

AZT se prezintă sub formă de capsule de 100 mg, sirop cu 50 mg/5 ml, pentru administrare orală sau sub formă de soluţie injectabilă conţinând 10 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

* **Interferonul** (IFN) reprezintă un grup de proteine cu acţiuni antivirale nespecifice, interferând cu sintezele ARN şi sintezele proteice. IFN umani sunt reprezentaţi de :

- IFN - alfa (leucocitar);
- IFN - beta (fibroblastic, tip I);
- IFN - gama (interferonul imun uman, tip II).

IFN pot fi produşi de celulele infectate de virus (tipul I) sau de limfocite, în timpul răspunsului imun (tipul II).

Farmacologic, se poate induce creşterea producţiei de IFN endogeni sau se folosesc IFN exogeni (obtinuţi în prezent pe scară largă).

Indicaţii:

- prevenirea diseminării infecţiilor cu virusul herpes zoster la persoane cu cancer;
- scăderea infecţiilor cu citomegalovirus după transplante;
- prevenirea reactivării herpesului după secţionarea rădăcinii trigemenului;
- hepatite cronice active (tip B);
- protejarea unor bolnavi cu neoplasme;.
- rabie;
- febră hemoragică.

Efecte adverse: astenie fizică, anemie, tulburări gastro-intestinale.

Dozele folosite sunt de 10^6-10^9 U/zi, i.v.

Preparate:

a. **Interferon α-2a** (Roferon-A®) pentru administrare parenterală; se prezintă sub formă de soluţie, condiţionată în fiole (3 sau 18 milioane UI/fiolă).

b. **Interferon α-2b** (Intron-A®) pentru administrare parenterală; se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, condiţionată în fiole (3; 5; 10; 25 şi 50 milioane UI/fiolă).

c. **Interferon α-n3** (Alferon N®) pentru administrare parenterală (5 milioane UI/fiolă).

3. **Inhibarea sintezelor proteice tardive:**

* **Analogi ai unor aminoacizi: Fluorofenilalanina,** inhibă sintezele proteinelor structurale pentru capsidele virale.

Scanned with OKEN Scanner

* **Puromicina** este un antibiotic cu acelaşi efect ca şi al Fluorofenilalaninei. Ambele au efecte toxice şi pe celulele gazdei, de aceea nu se utilizează în terapie.
* **Thiosemicarbazonele** sunt eficiente pe poxvirusuri.
* **Methisazona** este eficientă pe virusul variolei administrându-se la contacţi (în 1-2 zile, de la contactul cu bolnavul).
* **2-Deoxi-2-glucoză** este utilă în infecţiile cu virusul herpes simplex, folosindu-se în aplicaţii locale în infecţiile genitale la femei.

III. Inhibarea asamblarii şi eliberării particulelor virale

În acest scop se folosesc:
* **5-Fluoro-2'-deoxiuridina**
* **Puromicina**
* **Rifampicina.**

TRATAMENTUL BOLILOR PROVOCATE DE PROTOZOARE

I. Tratamentul amoebiazelor

Amoebiazele se pot manifesta clinic sub forma unei infecţii intestinale severe (dizenterie amoebiană), ca infecţii intestinale de intensitate moderată sau pot fi asimptomatice. Pot apare sub forma unor amoebome (un abces hepatic) sau alte tipuri de infecţii extraintestinale.

Alegerea medicamentului depinde de manifestarea clinică şi de acţiunea ţintită dorită asupra unui situs. Tratamentul impune uneori asocierea sau utilizarea secvenţională a unor medicamente diferite.

1. În infecţiile intestinale asimptomatice medicamentul de elecţie este **Diloxanid-furoat** (Furamide®), câte 500 mg x 3/zi, odată cu alimentele, timp de 10 zile (pentru copii, 20 mg/kg corp, în 3 doze

parţiale/zi, 10 zile). Diloxanid-furoat se prezintă sub formă de tablete de 500 mg, cu administrare orală.

Ca alternativă, se poate utiliza **Iodochinolul**, un derivat diiodohidroxichin (Iodoquinol®, Yodoxin®, Moebequin®), câte 650 mg x 3/zi, 21 zile (pentru copii, 30-40 mg/kgc, maximum 2 g, în 3 doze parţiale, pentru 21 zile). Iodochinolul se prezintă sub formă de tablete de 210 şi 650 mg şi sub formă de pulbere, pentru administrare orală. Diloxanid-furoatul este o dicloroacetamidă. Din aceeaşi grupă mai fac parte: Clefamid (Mebinol®), Teclozan, Etofamidă. Sunt substanţe amoebicide luminale. Aceşti agenţi terapeutici acţionează primar la nivelul lumenului intestinal, dar nu sunt eficienţi împotriva protozoarelor din peretele intestinal sau alte ţesuturi.

Iodochinolul este un halogenat hidroxichinolinic, cu acţiune amoebicidă luminală:

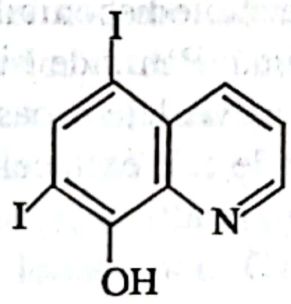


Fig. 218. Iodochinol

Din aceeaşi grupă face parte Cliochinolul (iodoclorhidroxichin).

2. În infecţiile intestinale medii (moderate, colite nedizenterice)medicamentul de elecţie este Metronidazolul asociat cu Diloxanid-furoat sau Iodochinol.

Nitroimidazolii sunt reprezentaţi de **Metronidazol** (Flagyl®), **Tinidazol** (Fasigyn®) şi **Ornidazol**:

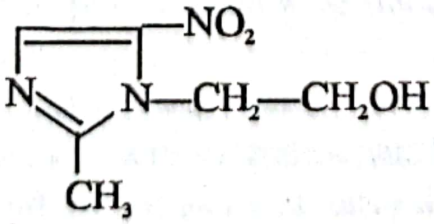


Fig. 219. Metronidazol

Acţionează în peretele intestinal şi alte ţesuturi. Nitroimidazolii sunt, totuşi, numai parţial eficienţi şi nu prezintă acţiune satisfăcătoare amoebicidă luminală. De exemplu, când este utilizat singur, Metronidazolul este eficient numai în proporţie de 50% în infecţiile intestinale. Ţinta acţiunii Metronidazolului o constituie enzimele unice parazitare, ale paraziţilor anaerobi: ferodoxin-oxireductaza, pe care o inhibă.

Relativ recent, s-a constatat acţiunea sa bactericidă pentru unele bacterii anaerobe, inclusiv *Bacteroides fragilis* şi clostridiile.

Metronidazolul a fost introdus în terapie în 1959. Este activ pe trofozoiţi, dar nu "ucide" chiştii de *Entamoeba histolytica.* Are GM mică şi se ionizează la pH fiziologic. 8% din doza orală este absorbită într-o oră. Timpul de înjumătăţire este de 7 ore. Alimentaţia nu influenţează biodisponibilitatea. Insuficienţa renală nu prelungeşte timpul de înjumătăţire şi eliminarea medicamentului. Leziunile hepatice afectează biodisponibilitatea. Legarea de proteinele plasmatice este minimă. Pătrunde bine în ţesuturi, lichide organice, inclusiv în L.C.R., alveolele osoase, iar concentraţiile intracelulare se apropie repede de cele extracelulare. Intrarea în celule se realizează prin difuziune pasivă.

Indicaţii:

- trichomoniaze uro-genitale;
- giardioze;
- amaeobiaze;
- balantidiaze;
- infecţii cu *Gardenella vaginalis*;
- infecţii cu anaerobi;
- infecţii cu fusobacterii.

Efecte adverse:

- gust metalic;
- glosite;
- candidoze orale;
- greţuri, vărsături;
- cefalee;
- colorarea urinii în brun;
- efecte adverse mai severe: vertije, ataxie, leucopenie, efect disulfiram-like (greţuri şi vărsături la ingestia de alcool).

Scanned with OKEN Scanner

"In vitro" s-au demonstrat efecte mutagene şi carcinogene.

Interacţiuni:

- potenţează efectul anticoagulant al cumarinicelor.
- la persoanele cu insuficienţă hepatică, se poate acumula împreună cu metaboliţii săi în plasmă.

Condiţionare:

- tablete de 250 mg sau 500 mg;
- Metronidazol hidrocloric pentru injecţii i.v. (Flagyl®IV); preparatul se prezintă sub formă liofilizată, pentru preparare de soluţie injectabilă şi este condiţionat în flacoane conţinând 500 mg.

În infecţiile severe cu anaerobi, se administrează pe cale orală, câte 500-750 mg x 3-4/zi; preparatul i.v. este disponibil pentru infecţiile grave, administrat într-o doză de 7,5 mg/kgc, la fiecare 6 ore. Doze similare, administrate pe cale intrarectală, sub formă de supozitoare, sunt bine absorbite şi realizează nivele active terapeutic. Doze de 0,5 g la fiecare 6-8 ore, administrate pe cale orală, pot fi eficiente în terapia colitelor determinate de antibiotice.

În infecţiile intestinale moderate cu amoebe, Metronidazolul se administrează în doze de 750 mg x 3/zi, 10 zile (la copii, 35 mg/kgc/zi, în 3 doze parţiale, 10 zile). De obicei, se asociază cu Diloxanid-furoat sau cu Iodoquinol. Ca medicaţii alternative la această asociere, se pot menţiona:

- Diloxanid-furoat sau Iodochinol + o Tetraciclină (250 mg x 4/zi, 10 zile);
- Clorochin sau Paromomycină 25-30 mg/kgc/zi, în 3 doze parţiale, după mese, 5-10 zile, după care se continuă cu Clorochin (500 mg/zi, 7 zile).

3. În infecţiile intestinale severe (dizenterii amoebiene) medicamentul de elecţie este Metronidazolul asociat cu Diloxanid-furoat sau Iodochinol. Dacă terapia parenterală este necesară la începutul tratamentului, se pot folosi:

- Metronidazol, initial i.v., apoi se continuă pe cale orală;
- Când se începe cu administrarea orală a Metronidazolului, se asociază cu Diloxanid-furoat sau Iodochinol.

Ca scheme de medicaţie alternativă se pot folosi:

1. o tetraciclină (250 mg-500 mg la 6 ore interval, 10 zile); plus
2. Diloxanid-furoat sau Iodochinol, după care se continuă cu

Scanned with OKEN Scanner

3. Clorochin;

sau

1. Dehidroemetină (1 mg/kgc, s.c. sau i.m., zilnic, 3-5 zile, cu o doză maximă de 90 mg/zi) sau Emetină urmată de
2. o tetraciclină asociată cu Diloxanid-furoat sau Iodochinol, după care se continuă cu
3. Clorochin.

Dehidroemetina şi Emetina sunt administrate în general pe cale i.m.. În această formă de administrare ele acţionează asupra amoebelor în peretele intestinal şi în alte ţesuturi, dar nu sunt active pe amoebele din lumenul intestinal.

Mecanismul de acţiune al Dehidroemetinei constă în blocareă ireversibilă a sintezelor proteice, prin blocarea primară a sintezei ARNm şi secundară a sintezei de ADN în celulele eucariote.

Dehidroemetina (Mebadin®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, condiţionată în flacoane conţinând 30 sau 60 mg.
Emetina (Emetine®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, cu 65 mg/ml.

4. <u>În abcesele hepatice</u> medicamentul de elecţie este Metronidazolul asociat cu Diloxanid-furoat sau Iodochinolul, urmate de Clorochin.
Ca schemă de medicaţie alternativă se poate folosi:

1. Dehidroemetină (1 mg/kgc, s.c. sau i.m., zilnic, 8-10 zile; cu o doza maximă de 90 mg/zi) sau Emetină asociată cu:
2. Clorochin (500 mg x 2/zi, 2 zile, apoi 500 mg/zi, 21 zile; pentru copii: 16 mg/kgc/zi, 21 zile) asociate cu;
3. Diloxanid-furoat sau Iodochinol.

5. <u>În amebomele sau infecţiile extraintestinale</u> medicaţia de elecţie este aceeaşi ca la abcesele hepatice, dar fără Clorochin.

Medicaţia alternativă este, de asemenea, ca la abcesele hepatice, dar fără Clorochin.

<u>Observaţie</u>: Emetina şi Dehidroemetina sunt utilizate mai rar şi pentru tratamentul infecţiilor cu *Balantidium coli*, *Fasciola hepatica*, *Paragonimus westermani*. Determină reacţii adverse, ca: reacţii locale (durere locală, tendinite, dureri musculare) la 24-48 h după injectare şi persistă 1-2 săptămâni. Rar, apar eczeme sau leziuni purpurice sau abcese sterile. Alte reacţii adverse sunt: tulburări gastrointestinale (30% din cazuri), efecte cardio-vasculare (modificări

Scanned with OKEN Scanner

EKG, tulburări de conducere, aritmii, dureri precordiale, hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă congestivă); efecte neuro-musculare (tremor), alte efecte adverse (astenie, cefalee, urticarie, vertije, leziuni purpurice).

Alţi compuşi folosiţi în amoebiaze:

- compuşii pentavalenţi cu arsen (**Glicobiarsol, Carbarson, Difetarson şi Acetarson**) nu se mai utilizează în prezent, din cauza potenţialului toxic al arsenului;
- **Bismut-iodura de Emetină** (EBI), un amoebicid cu administrare orală şi acţiune luminală, este mai puţin utilizat în prezent, din cauza efectelor sale secundare: greţuri, vărsături şi celelalte efecte secundare ale Emetinei (reacţii locale, efecte gastro-intestinale, efecte cardio-vasculare, efecte neuro-musculare, astenie fizică, cefalee, vertije, urticarie, eczeme sau leziuni cutanate purpurice, proteinurie);
- **Niridazol**-ul, care acţionează atât la nivel luminal, cât şi ca amoebicid tisular, nu e recomandat din cauza neurotoxicităţii.

II. Tratamentul leishmaniozelor

Leishmaniozele includ o varietate de boli produse de protozoare din genul *Leishmania*, familia *Trypanosomidae*. Ele sunt transmise la om prin diferite specii de Flebotomi, care "poartă" paraziţii de la om la om sau de la animal la om. Diferitele specii de *Leishmania* produc diferite leziuni şi trebuie să fie tratate cu medicamente diferite:

- *Leishmania tropica* şi *Leishmania mexicana* determină leziuni cutanate;
- *Leishmania braziliensis* determină leziuni distructive ulceroase muco-cutanate;
- *Leishmania donovani* determină leziuni viscerale, febră, splenomegalie.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament:

1. Stibogluconat de sodiu (Pentostam®) este un compus pentavalent de antimoniu care se foloseşte în terapia standard a leishmaniozelor viscerale. În structura acestui preparat doi atomi de antimoniu sunt complexaţi cu două molecule de gluconat. Medicamentul "ucide" parazitul prin inhibarea glicozidării aerobe sau prin legare la ADN sau ARN.

Dozele utilizate sunt de 4 mg/kgc/zi, i.m., 10-15 zile.

Forma africană a leishmaniozei viscerale necesită un tratament de mai lungă durată (30 zile) şi care trebuie repetat.

Ca medicaţie alternativă se poate folosi **Pentamidine isethionate.**

2. Alte medicamente utilizate în leishmanioze :

* **Amphotericin B** (Fungizon®): 25-50 mg în 500 ml soluţie salină glucozată 5%, i.v. lent, timp de săptămâni sau chiar luni;
* **Cicloguanil embonat** (Cicloguanil pamoat), o sare insolubilă a metabolitului dihidrotriazină, metabolit al Cloroguanidei (Proguanil®): 1-2 injecţii i.m., de 350 mg (2,5 ml) determină vindecarea în 85% din cazuri;
* **Dehidroemetin-resinat** (Mebadin®): 1,5 mg/kgc, pe cale orală, după mese (până la o doză totală de 0,85-7 g) determină vindecarea în 70% din cazurile de îmbolnăviri cu *Leishmania tropica* (Irak);
* **Metronidazol** (Flagyl®): 250 mg x 2/zi, pe cale orală, 15 zile (leishmanioze cutanate produse de *Leishmania mexicana)*;
* **Allopurinol** (Zyloprim®): singur sau în combinaţie cu **Stibogluconat de sodiu** se foloseşte în cazurile de îmbolnăvire cu *Leishmania donovani* rezistente la terapia tradiţională;
* **Nifurtimox** (Lampit®): derivat nitrofurazonic, utilizat recent pentru distrugerea trypanosomelor extracelulare. Se utilizează în formele cutanate, câte 8-10 mg/kgc/zi, 3-5 săptămâni.

III. Tratamentul tripanosomiazelor

1. Diamide aromatice:

* **Pentamidin**
* **Stilbamidin**
* **Propamidin**

Scanned with OKEN Scanner

Sunt compuşi slab absorbiţi la nivel intestinal. În schimb absorbţia după administrarea parenterală este satisfăcătoare. După tratamentul i.v., ficatul, splina, rinichii şi glandele corticosuprarenale menţin nivele crescute ale medicamentului timp de luni de zile.

O singură doză de Pentamidină poate preveni infecţia cu *Trypanosoma brucei gambiense*, pentru o perioadă de peste 6 luni. O parte din medicament este metabolizată în organism şi o parte este excretată nemodificată în urină.

Diamidinele traversează placenta, dar nu sunt excretate în lapte. Formele cu afectare a SNC (africane) se trateaza cu **Tryparsamid** sau compuşi cu arsen.

Mecanism de acţiune al diamidinelor:

- se leagă la ADN;
- interferă cu reacţia de glicoliză la protozoarele sensibile.

Indicaţii: blastomicoze sistemice.

Reacţii adverse:

- depresie respiratorie;
- scăderea tensiunii arteriale, tahicardie;
- vertije, cefalee;
- vărsături;
- rar, determină insuficienţă respiratorie şi exitus;
- nefrotoxicitate;
- neurotoxicitate: nistagmus, ataxie, convulsii şi exitus; paralizie de trigemen (Stilbamidin-ul); neuropatii periferice.

Doze: 4 mg/kgc/zi, i.m., 1-2 zile.

Profilactic se administrează 3 mg/kgc, i.m., la fiecare 3-6 luni.

În boala Kala-Azar (forma viscerală africană) şi leishmaniozele viscerale se administrează Pentamidin 2-4 mg/kgc/zi, i.v. sau i.m., 15 zile.

2. **Melarsoprol** este un compus organic cu arsen. Mecanismul său de acţiune constă în interacţiunea cu grupele sulfhidril ale enzimelor esenţiale ale metabolismului tripanosomelor. Este bine absorbit gastro-intestinal.

Mod de administrare: numai i.v.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: se foloseşte ca tratament de elecţie în infecţia cu *Trypanosoma brucei gambiense*, care evoluează cu afectarea SNC. Realizează concentraţii eficiente în L.C.R.
Efecte adverse: atrofia nervului optic, encefalopatii, durere locală la injectare.
Doze: injecţii i.v. cu soluţii 3,6% în propilen-glicol, 3 cure, cu pauze de 7 zile între ele: 90 mg, zilnic, în primele 3 zile; 90-180 mg în a doua cură de 3 zile; 180 mg pentru ultimele 3 zile.

3. Alte medicamente tripanosomicide:
* **Alfa-difluoro-metil-ornitina;**
* **Nifurtimox;**
* **Suramin sodium.**

IV. Tratamentul trichomoniazelor

* **Metronidazol** (Flagyl®) este medicamentul de elecţie. (Detalii sunt prezentate în subcapitolul "Tratamentul amoebiazelor").

V. Tratamentul toxoplasmozei

În tratamentul toxoplasmozei sunt folosite:
* **Sulfonamide + Pirimetamina** (vezi capitolul "Sulfonamidele şi Trimetoprimul");
* **Eritromicina** sau **Spiramicina**: sunt utilizate, în special la femeile însărcinate, la care este contraindicată prima asociaţie terapeutică.

(Pentru detalii, vezi capitolul "Macrolide").

VI. Tratamentul infecţiilor cu *Pneumocystis carinii*

Se realizează cu:
* Asociere de **Sulfamide** cu **Pirimetamina;**
* **Cotrimoxazol.**

Pneumoniile cu *Pneumocystis carinii* se întâlnesc frecvent în SIDA.

Scanned with OKEN Scanner

(Pentru detalii, vezi capitolele corespunzătoare din "Antibiotice şi chimioterapice").

VII. Tratamentul malariei

Malaria afectează sute de milioane de oameni. La om infecţia poate fi determinată de 4 specii de protozoare:
- *Plasmodium vivax*;
- *Plasmodium malariae*;
- *Plasmodium ovalae*;
- *Plasmodium falciparum*.

Primii doi au un ciclu secundar "exoeritrocitar" în ficatul gazdei, în plus faţă de cel primar, eritrocitic şi fazele vectorului, care sunt comune la toţi.

Clasificarea şi principalele caracteristici ale medicamentelor antimalarice:

1. Schizonticide primare: sunt medicamente care distrug schizonţii primari (preeritrocitici), în ficat, imediat dupa infecţie: **Primaquine.**
2. Schizonticide sanguine ("chimiosupresive" sau "medicamente curative clinic"): sunt medicamente care suprimă simptomele malariei prin distrugerea schizonţilor şi merozoiţilor în eritrocite:
   - Chinina;
   - Meflochina;
   - Clorochinul;
   - Amodiachina.
3. Gametocide: sunt medicamente care previn infecţia vectorilor şi, astfel, răspândirea infecţiei prin vectori, prin distrugerea gametociţilor în sânge: **Primaquine.**
4. Sporonticide: sunt medicamente care ajută la eradicarea bolii, prin prevenirea sporogoniei şi multiplicării paraziţilor în vectorul care îi ingeră odată cu sângele omului gazdă:
   - Cloroguanide;
   - Pyrimetamine.
5. Schizonticide secundare (medicamente "curative radicale"): sunt medicamente utilizate pentru cura recăderilor febrile cronice datora-

Scanned with OKEN Scanner

te infecţiei cu *P.vivax* şi *P.ovalae*, prin distrugerea schizonţilor secundari dezvoltaţi în ficat: **Primaquine.**

A. Chinina şi derivaţii ei

* Chinina

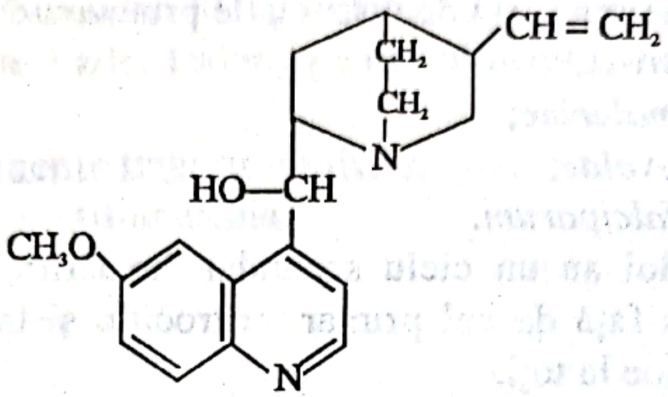


Fig. 220. Chinina

În scoarţa arborelui *Cinchona* din America de Sud au fost găsiţi mai mult de 36 alcaloizi, dintre care, 4 stereoizomeri - chinina, chinidina, cinchonina şi cinchonidina - au o semnificativă activitate antimalarică.

Chinina este prezentă în cea mai mare concentraţie. Este rapid absorbită prin intestinul subţire iar concentraţia plasmatică maximă se obţine la 1-3 ore după ingestie. Excreţia este maximă după 4 ore şi este aproape completă în 24 ore. Numai 20% din doza orală este excretată neschimbată prin urină; restul este metabolizat.

Injectată s.c. sau i.m., Chinina este slab absorbită şi pot apare inflamaţii la locul de injectie. În administrarea parenterală, se recomandă calea i.v.

Mecanism de acţiune: este parţial cunoscut. Chinina poate forma un complex prin legături de hidrogen cu dublul helix al ADN-ului, care inhibă sinteza proteică, împiedicând separarea helixului şi, prin urmare, replicarea ADN-ului şi transcripţia ADN-ARN. Totuşi, Meflochina, care seamănă structural cu Chinina, nu se intercalează cu ADN-ul.

Situs-ul de acţiune al Chininei şi Meflochinei este localizat în vacuolele digestive ale parazitului. Acţiunea ambelor substanţe este legată de producerea unui "pigment malaric" caracteristic în

eritrocit şi interferă cu producerea acestui pigment indusă de Clorochin.

Meflochina determină şi afectarea acţiunii membrano-dependente a *Escherichiei coli*. Toţi derivaţii chininei au o înaltă afinitate pentru membrană şi acţiunea lor primară poate avea loc la nivelul acesteia.

Chinina inhibă multe enzime sistemice şi este numită pe bună dreptate "otrava protoplasmatică generală".

Efecte Chininei în malarie sunt:

- suprimă simptomele malariei;
- ţine sub control un "atac" acut de malarie.

În injecţii i.v., Chinina sau Gluconatul de Chinidină este un nou mijloc de tratament, de preferat în atacurile acute sau în malaria produsă de *P.falciparum* rezistent la Cloroquin.

Alte efecte ale Chininei:

- pe aparatul cardio-vascular are efecte similare Chinidinei;
- stimulează contracţiile musculaturii netede uterine, în special în trimestrul al III-lea de sarcină (numai dozele toxice pot provoca avort);
- prelungeşte perioada refractară în activitatea muşchiului scheletic (contracţiile tetanice de diferite etiologii pot fi diminuate de către Chinină; medicamentul a fost utilizat în miotonia congenitală şi ca medicament-test pentru diagnosticul miasteniei gravis prin agravarea simptomelor);
- are acţiune antipiretică care se datorează, mai ales vasodilataţiei periferice.

Indicaţii:

- atacul acut de malarie (utilizată de 300 ani; înlocuită din 1959 cu antimalaricele sintetice);
- ameliorarea crampelor musculare la membrele inferioare, în timpul decubitusului şi noaptea;
- uneori, ca antipiretic.

Reacţii adverse:

- cinchonism (când nivelul plasmatic ajunge la 10-12 mg/l): se manifestă prin înroşirea pielii şi transpiraţii, tinitus-uri, vedere "voalată", leziuni auditive, ameţeli, greţuri şi vărsături, diaree; în formele mai severe de cinchonism, se constată: papule cutanate sau rash cutanat urticarian, surditate, somnolenţă, diminuarea acuităţii

Scanned with OKEN Scanner

vizuale sau orbire (ambliopie toxică), datorată ischemiei vaselor retiniene, dureri abdominale, disritmii sau tulburări de conducere cardiace; hipotensiunea marcată este comună, în special în terapia i.v., iar pe EKG se observă frecvent prelungirea intervalelor PR şi QT şi a complexului QRS;

- efecte iritante locale: la nivelul mucoasei gastrice, determină greţuri şi durere; abcese sterile dureroase, după administrare i.m.; tromboflebite după administrare i.v.;
- efecte hematologice: hemoliză directă (0,05% din cazuri); inhibarea fagocitozei; leucopenie, agranulocitoză, purpură trombocitopenică şi purpură Schönlein-Henoch;
- "febra neagră": este sindromul unei masive hemolize intravasculare, cu hemoglobinurie, azotemie, coagulare intravasculară, insuficienţă renală, uremie şi moarte în 25-50% din cazuri; este mai rar întâlnită la unele populaţii "imune", care au fost tratate cu Chinină. Hemoglobinuria apare cel mai des la pacienţii care prezintă deficit de G-6-PDH.

Toxicitatea de supradozare

Doza letală de Chinină pentru adulţi este de 8 g. Doze mai mari de 4 g în 24 ore conduc în mod obişnuit la ambliopie, care este reversibilă prin întreruperea tratamentului.

Preparate şi doze utilizate în tratamentul malariei rezistente la Clorochin

1. Chinina dihidroclorică (Quinine dihydrochloride®), cu administrare parenterală, i.v., 10 mg/kgc, în ser fiziologic, în timp de 2-4 ore.

2. **Sulfatul de chinină** (Quinine sulfate®), tratament oral, 650 mg x 3/zi, 3-7 zile; în prima zi se administrează Pyrimetamine 75 mg şi Sulfadoxine 1500 mg (Fansidar®)

sau:

650 mg x 3/zi (3-7 zile) + Pyrimetamină 25 mg x 2/zi (3 zile) + Sulfadiazină 500 mg x 4/zi (5 zile)

sau:

650 mg x 3/zi (3-7 zile) + Bactrim Double Strength® (160 mg Trimethoprim + 800 mg Sulfamethoxazol) 2 tablete x 2/zi (5 zile)

sau:

Scanned with OKEN Scanner

650 mg x 3/zi (3-7 zile) + Tetraciclină 250 mg x 4/zi (10 zile) sau Doxiciclina 100 mg x 2/zi (7 zile).

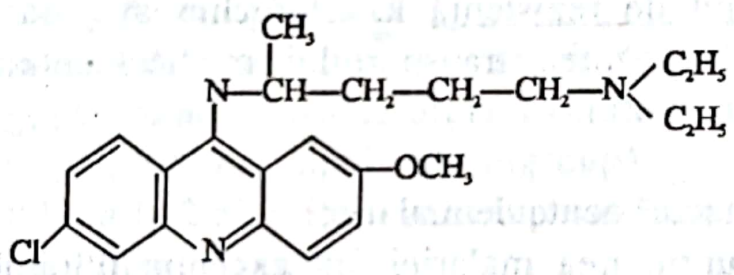
3. Meflochina (Lariam®): aparţine generaţiei a III-a a derivaţilor de Chinină.

Dozele folosite sunt: 250-500 mg administrate în doză unică, o dată/săptămână. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ două săptămâni. Este mai bine tolerată decât Chinina.

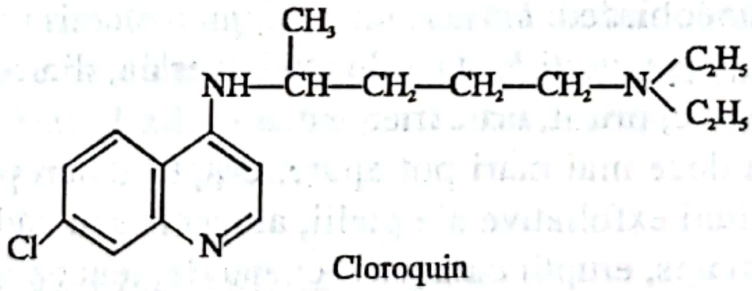
Se prezintă sub formă de tablete de 250 mg (228 mg meflochină bază), pentru administrare orală.

B. Aminochinolinele şi derivaţii acridinici

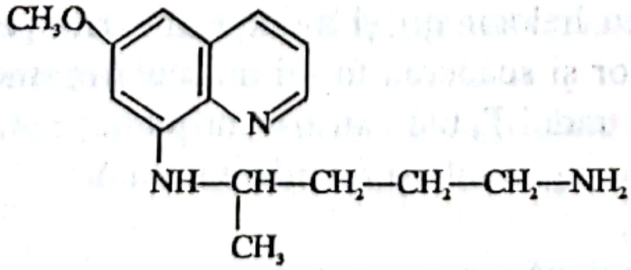
Sunt medicamente sintetice obţinute prin substituiri în structura chininei. Principalii agenţi terapeutici ai acestui grup sunt Clorochinul (4-aminochinolină) şi congenerii săi, care sunt 4-aminochinoline (Amodiaquin), 8-aminochinoline (Primaquin) şi derivaţi 9-aminoacridinici (Quinacrin):



Quinacrin



Cloroquin



Primaquin

Fig. 221. Formule structurale ale unor antimalarice

Din 1946 până în 1966 Clorochinul a fost medicamentul de elecţie pentru tratamentul malariei. Din 1966, a început să apară în sud-estul Asiei, malaria determinată de *P.falciparum* rezistentă la Clorochin.

Mecanism de acţiune: Clorochinul şi congenerii săi blochează sinteza enzimatică a ADN-ului şi ARN-ului, atât la celulele de mamifere, cât şi la protozoare. Toxicitatea selectivă pentru paraziţii malariei depinde de concentraţiile Clorochinului în celulele parazitate. Inelul chinolinic al Clorochinului este inserat între perechile de baze ale dublului helix al ADN-ului, astfel încât atomul de clor din poziţia 7 a inelului chinolinic leagă în imediata apropiere, grupul 2-amino al guaninei într-o pereche de baze guanină-citozină. Lanţul secundar diamino-alifatic al Clorochinului lunecă pe concavitatea celor două margini ale helixului ADN, prin interacţiune ionică cu grupurile de acid fosforic ale celor două margini.

Mecanismul de rezistenţă la Clorochin al parazitului ar consta, probabil în lezarea transportului medicamentului prin peretele celulei parazitului.

Indicaţii:

- atacuri acute de malarie;
- suprimarea malariei, cu excepţia tulpinilor rezistente de *P.falciparum*;
- ameobiaze.

Reacţii adverse: vertije, stare de rău generală, diaree, cefalee, tulburări de vedere, prurit, urticarie.

La doze mai mari pot apare: erupţii macropapulare, descuamare, leziuni exfoliative ale pielii, alopecie sau căderea părului; lupus eritematos, erupţii cutanate lichenoide; leucopenie.

Dozele toxice determină:

- psihoze cu halucinaţii şi agitaţie, nevrite periferice cu diminuarea reflexelor şi scăderea forţei musculare; -modificări EKG: flutter, inversarea undei T, bloc atrio-ventricular;
- surditate congenitală şi retardare mintală;
- convulsii;
- moarte în două ore.

Contraindicaţii:

- sarcină;

Scanned with OKEN Scanner

- psoriazis (precipită atacurile acute).

Nu se administrează în asociaţie cu Fenilbutazona.

Se administrează cu prudenţă la hepatici, la persoanele cu afecţiuni neurologice sau cu tulburări hematologice.

Preparate, Mod de administrare, Doze.

* **Clorochin-fosfat** (Aralen®, Avloclor®, Resochin®), se prezintă sub formă de tablete de 250 sau 500 mg pentru administrare pe cale orală.

* **Clorochin-sulfat** (Nivaquine®), pentru administrare orală; se prezintă sub formă de comprimate, conţinând 200 mg clorochin-sulfat, corespunzând la 146 mg alcaloid bază; pentru tratamentul acceselor de malarie, se folosesc următoarele doze: pentru adulţi, iniţial, 4 comprimate, după 6 ore, două comprimate, apoi, câte 2 comprimate/zi, în următoarele 2 zile; la copii, se administrează iniţial, 10 mg/kgc, apoi, câte 5 mg/kgc/zi. Pentru profilaxia supresivă a malariei, la adulţi şi la copiii peste 12 ani, se administrează câte 2 comprimate, o dată pe săptămână.

* **Hidroxiclorochin-sulfat** (Plaquenil®), se prezintă sub formă de drajeuri de 200 mg, pentru administrare orală. În crizele de malarie, se administrează iniţial, 800 mg, apoi, 400 mg după 6-8 ore şi, în continuare, câte 400 mg la 2 zile. Profilaxia supresivă a malariei se realizează cu doze de 400 mg/săptămână.

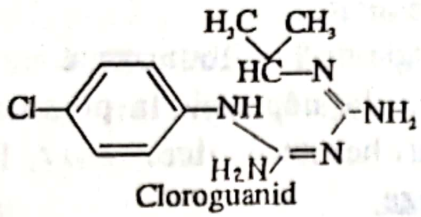
* **Quinacrine** (Mepacrine®, Atebrin®, Quinacrine®) se prezintă sub formă de comprimate conţinând mepacrină diclorhidrat 100 mg, pentru administrare pe cale orală. În crizele de malarie se administrează 100 mg x 3/zi, 7 zile. Pentru profilaxia supresivă a malariei se administrează câte 100 mg/zi.

C. Inhibitori ai dihidrofolat-reductazei

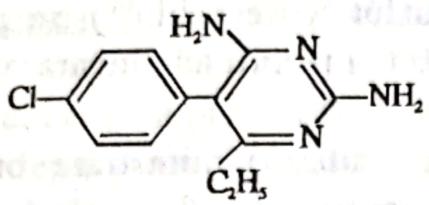
Sunt utilizaţi în tratamentul tulpinilor rezistente la Clorochin. Dezvoltă repede rezistenţă.

Sunt reprezentaţi de: Cloroguanid; Pyrimetamine; Trimethoprim.

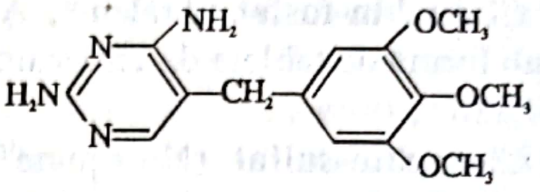
Scanned with OKEN Scanner



Cloroguanid



Pyrimetamină



Trimethoprim

Fig. 222. Inhibitori de dihidrofolat-reductază

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Cloroguanid** (Proguanil®, Paludrine®, Pladmin(+)) se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg, pentru administrare orală. Ca tratament curativ, se administrează 100 mg x 3/zi (după mese) timp de 10 zile. Profilactic, se administrează 100 mg/zi la persoanele neimune şi 200 mg de două ori/săptămână, la cele semiimune.

* **Pyrimetamina** şi **Trimetoprimul** sunt prezentate în capitolul "Sulfonamidele şi Trimetoprimul".

D. Quinghaosu (Artemisinin®, Arteanuinn®)

Folosit în terapia tradiţională chineză, acest medicament este foarte insolubil, fiind utilizat în suspensie. Se administrează pe cale orală sau i.m. Are activitate schizonticidă, fiind util în toate tipurile de malarie umană şi animală. Este utilizat în special la cei cu malarie cerebrală. Mecanismul său de acţiune este necunoscut. Dezavantajul folosirii acestei substanţe în terapie constă în marea frecvenţă a recurenţei malariei. Se indică în combinaţie cu un produs antifolic.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA ANTIHELMINTICĂ

Medicamentele antihelmintice sunt utilizate pentru a eradica sau pentru a reduce numărul paraziţilor helmintici în tractul intestinal sau ţesuturi. Aceşti paraziţi prezintă multe procese biochimice şi fiziologice comune cu cele ale gazdei. Există însă diferenţe "subtile" care pot fi în prezent detectate prin investigaţia farmacologică. Cele mai multe dintre medicamentele descrise mai jos ca medicamente antihelmintice au fost descoperite prin metode de screening tradiţionale, iar mecanismele lor de acţiune au fost clarificate relativ recent.

Majoritatea antihelminticelor utilizate în prezent se caracterizează printr-o acţiune specifică, împotriva anumitor clase de paraziţi.

Administrarea medicamentelor antihelmintice

Cu excepţia celor cu altă cale de administrare, medicamentele antihelmintice se administrează pe cale orală, cu apă, în timpul mesei sau după. După tratamentul infecţiilor cu nematode intestinale, se va face examenul materiilor fecale, la aproximativ două săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Dozarea pentru copii

Când dozele pentru copii nu sunt administrate în mg/kgc (sau altfel specificate), dozarea se poate baza pe aria de suprafaţă corporală sau se calculează ca o fracţie din doza adultului, după regula lui Clark sau după regula lui Young.

Regula lui Young foloseşte pentru calcul vârsta:

Doza = Doza adultului x Vârsta (în ani)/(Vârsta + 12).

Regula lui Clark foloseşte pentru calcul greutatea şi, uneori, este mai precisă:

Doza = Doza adultului x Greutatea (Kg)/70

sau

Doza = Doza adultului x Greutatea (Kg)/150

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii

Sarcina şi ulcerele tractului gastro-intestinal reprezintă contraindicaţii pentru cele mai multe dintre medicamentele antihelmintice. Unele dintre ele prezintă contraindicaţii specifice, care vor fi menţionate în cele ce urmează.

Albendazole

Albendazolul este un antihelmintic cu spectru larg, cu administrare pe cale orală, utilizat în oxiuroze, ascaridioze, trichuriaze, strongiloidoze şi în infecţiile determinate de cele două specii de *Ancylostoma*.

Albendazolul reprezintă, deasemenea, o medicaţie alternativă în cisticercoze.

Structură chimică şi farmacocinetică

Din punct de vedere al structurii chimice, Albendazolul este un benzimidazol carbamat:

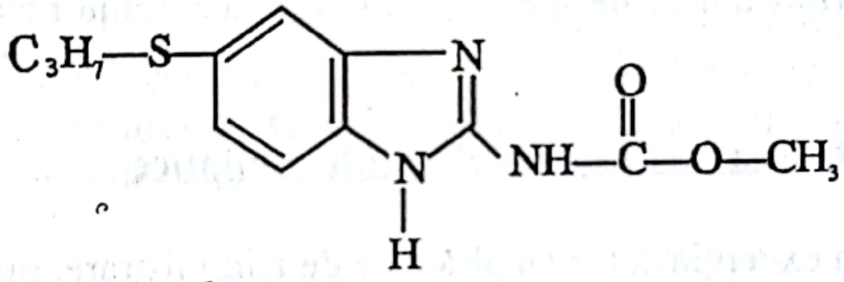


Fig. 223. Albendazol

Compusul este aproape insolubil în apă.

După administrarea orală, Albendazolul este rapid absorbit şi metabolizat în sulfoxidul Albendazolului (în cea mai mare proporţie) şi, într-o proporţie mai mică, în alţi metaboliţi.

După aproximativ 3 ore de la administrarea unei doze orale de 400 mg, sulfoxidul atinge o concentraţie plasmatică maximă de 250-300 ng/ml. Timpul său de înjumătăţire plasmatică este de 8-9 ore. Metaboliţii sunt excretaţi în cea mai mare parte prin urină; numai o mică cantitate sunt excretaţi prin materiile fecale.

Acţiuni antihelmintice

Albendazolul blochează captarea glucozei de către larvă şi parazitul adult, producând depleţia depozitelor de glicogen şi scăzând formarea de ATP. Ca rezultat, parazitul este imobilizat şi

Scanned with OKEN Scanner

moare. Medicamentul are efecte larvicide în necatoriaze şi efecte oocide în ascaridioze, ancylostomiaze, şi trichuriaze.

Albendazolul nu trebuie să aibă efecte farmacologice la oameni, la doze terapeutice administrate pe cale orală (5 mg/kgc). Nivelele sanguine ale sulfoxidului Albendazolului pot fi monitorizate.

Indicaţii:

- **Ascaridioze, Trichuriaze, Ancylostomiaze şi Oxiuroze**

În ancylostomiaze şi formele uşoare de ascaridioze, necatoriaze sau trichuriaze, tratamentul pentru adulţi şi copiii peste 2 ani, constă într-o singură doză orală de 400 mg, administrată odată cu prânzul. Deşi doza optimă pentru terapia formelor grave de ascaridioză sau doza suficientă pentru reducerea numărului de viermi intestinali în formele moderate şi grave de necatoriaze şi trichuriaze nu s-au stabilit cu certitudine, doza de 400 mg/zi, timp de 2-3 zile, poate fi considerată ca având efecte terapeutice bune.

- **Strongiloidoze:** 400 mg x 2/zi, 3-7 zile, cu repetarea schemei de tratament după o săptămână.

- **Boala hidatică:** 800 mg/zi, 30 de zile. Această schemă se poate repeta de 2-3 ori, cu intervale de câte o săptămână între perioadele de tratament. Chisturile osoase sunt de multe ori refractare la tratament. Utilizarea pre- şi post chirurgicală a Albendazolului se pare că reduce riscul recurenţei datorate infestării în timpul intervenţiei.

- **Neurcisticercoze:** se consideră că Albendazolul este tot atât de eficient, ca şi Praziquantelul, în reducerea fenomenelor neurologice şi vindecarea pacienţilor. Se foloseşte schema de tratament cu doza de 15 mg/kgc/zi, 30 de zile. Tot atât de eficientă poate fi şi schema scurtă, de 8 zile de tratament. Ca şi în cazul Praziquantelului, este controversată ipoteza administrării concomitente a steroizilor, pentru a reduce răspunsul inflamator, care apare în jurul paraziţilor morţi, sau folosirea steroizilor numai dacă inflamaţia apare sau creşte în intensitate.

- **Alte infecţii:** Albendazolul, în doză de 200 mg x 2/zi, 10 zile, este medicamentul de elecţie în capilariozele intestinale. În trichinoze, medicamentul poate fi utilizat la o doză de 400 mg x 2/zi, administrată pe cale orală, timp de 15 zile; în cazul simptomelor severe, se poate administra Prednisolon, în doză de 40 mg/zi, concomitent cu

Scanned with OKEN Scanner

Albendazolul, timp de aproximativ 3 zile şi, în acest caz, se scade treptat doza de Prednisolon.

Au fost semnalate eficienţe terapeutice cu Albendazole, în proporţie de 90% în clonorchiaze şi 33% în opisthorchiaze, la o doză de 400 mg x 2/zi, 7 zile. În cazurile care nu au putut fi tratate, s-a constatat o marcantă reducere a numărului de ouă de paraziţi, la examenele de control.

Albendazolul este de asemenea folosit în teniaze, toxocariaze, infecţii cu *Larva cutaneous migrans*.

În experimentul pe animale s-a demonstrat efectul posibil al Albendazolului în fascioliaze şi angiostrongiloidoze.

Preparate. Mod de administrare

* **Albendazolul** (Zental®) este condiţionat sub formă de tablete de 200 mg, cu administrare pe cale orală şi sub formă de suspensie (100 mg/5 ml).

Reacţii adverse

Când este utilizat timp de 1-3 zile, Albendazolul este lipsit de efecte adverse semnificative. La 6% dintre pacienţii trataţi, s-au constatat: dureri epigastrice tranzitorii, diaree, cefalee, greaţă, ameţeli, oboseală şi insomnie. Aceleaşi simptome au prezentat însă şi bolnavii din lotul martor, care nu au fost trataţi cu Albendazol.

În timpul tratamentelor de 3 luni cu Albendazol, pentru bolile hidatice, au fost observate următoarele efecte adverse: creşteri reversibile, în grade mici, ale transaminazelor, la 17% dintre pacienţi şi icter (1 pacient); simptome gastro-intestinale (greţuri, vomă, dureri abdominale), la 4% din cazuri; alopecie (2%); rash sau prurit (1%); leucopenie până la sub 2900 leucocite/mmc (2%). La 2 pacienţi a apărut o eozinofilie importantă, probabil legată de scurgerea chisturilor prin fluidele organismului.

Studii de toxicitate cronică, pe animale, au evidenţiat: diaree, anemie, hipotensiune, depresie medulară, teste anormale la studiul funcţiilor hepatice, toxicitate fetală, toate acestea variind în funcţie de specie.

Contraindicaţii

Albendazolul nu se administrează la copiii sub 2 ani. Deoarece este teratogen şi embriotoxic, nu se administrează în timpul sarcinii.

Este contraindicat la bolnavii cu ciroză.

Scanned with OKEN Scanner

Compuşii cu Antimoniu

Compuşii cu Antimoniu trivalent au constituit multă vreme principalele medicamente pentru tratamentul schistosomiazelor (bilharzioze), dar datorită toxicităţii lor şi dificultăţii de administrare, ei nu pot fi utilizaţi pe perioade lungi. Stibogluconatul pentavalent mai este indicat în terapia leishmaniozelor (vezi capitolul " Medicamente utilizate în bolile provocate de protozoare").

Bithionol

Bithionolul este medicamentul de elecţie pentru tratamentul bolilor provocate de fasciole, deşi se cunosc relativ puţine date despre eficienţa sa.

Ca medicamente alternative, se folosesc Emetina şi Dehidroemetina, dar acestea prezintă un grad mare de toxicitate. Praziquantelul este o altă alternativă, dar, de cele mai multe ori este ineficient.

Bithionolul este un medicament alternativ în tratamentul paragonimiazelor pulmonare. După o singură cură de tratament, vindecarea este peste 90%. Se poate repeta de mai multe ori schema de tratament, în paragonimiazele cerebrale acute, dar medicamentul nu este util în formele cronice cerebrale.

Nu s-a elucidat mecanismul de acţiune al Bithionolului faţă de *Paragonimus westermani*.

Farmacocinetică

Bithionolul este aproape insolubil în apă. După ingestie, nivelele maxime în sânge sunt atinse în 4-8 ore.

Un nivel seric de 50-200 g/ml este menţinut, prin administrarea unei doze de 50 mg/kgc, în 3 doze parţiale, pe cale orală, timp de 5 zile. Excreţia se face în cea mai mare parte pe cale renală.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

Bithionolul este indicat pentru tratamentul paragonimiazelor şi a bolilor provocate de fasciole, în doză de 30-50 mg/kgc, divizată în 2 sau 3 doze parţiale. Administrarea se face pe cale orală, după mese.

Scanned with OKEN Scanner

Bithionolul (Bitin®) se prezinta sub formă de tablete de 200 mg.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse, constatate la peste 40% dintre pacienţii trataţi, sunt în general de intensitate medie şi tranzitorie. Uneori însă, severitatea lor impune întreruperea tratamentului.

Pot apare reacţii adverse ca:

- diaree şi crampe abdominale (pot diminua în intensitate sau pot dispare după câteva zile de tratament);
- anorexie, greţuri, vărsături, ameţeli şi cefalee;
- rash cutanat cu prurit, urticarie sau papular (mai puţin frecvent, apare de obicei după o perioadă de latenţă de o săptămână sau mai mult);
- oboseală, pirexie, tinitus-uri, insomnie, proteinurie şi leucopenie;
- reacţii de hipersensibilitate, rare.

Contraindicaţii

Bithionolul se utilizează cu precauţie la copii sub 8 ani, deoarece experienţa clinică este limitată la acest grup de vârstă.

Tratamentul cu Bithionol n-ar trebui să înrăutăţească condiţiile neurologice ale pacienţilor cu paragonimiaze cerebrale, dar această posibilitate trebuie avută în vedere.

Citrat de dietilcarbamazină

Dietilcarbamazina este un medicament de elecţie în tratamentul filariozelor şi eozinofiliei tropicale. Este o medicaţie alternativă pentru tratamentul onchocercozelor.

Structură chimică. Farmacocinetică.

Dietilcarbamazina este un derivat piperazinic de sinteză. Este comercializată ca o sare citratată, care conţine 51% bază activă şi este foarte solubil în apă. Ea este rapid absorbită la nivelul tractului gastrointestinal. O singură doză orală de 400 mg (sare) produce un nivel sanguin maxim de 1,6 g/ml în 1-2 ore. Concentraţia minimă eficientă este probabil la 0,8-1 g/ml. $T_{1/2}$ plasmatic este de 2-3 ore, când urina este acidă şi de aproximativ 10 ore dacă urina este alcalină. Medicamentul este distribuit rapid în toate ţesuturile, cu excepţia ţesutului adipos.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentul este excretat în 30 ore în special prin urină, parţial nemetabolizat, parţial sub formă de metaboliţi diverşi. Medicamentul nu se acumulează, cu excepţia pacienţilor cu alcaloză urinară persistentă sau cu insuficienţă renală.

Farmacodinamie

Dietilcarbamazina imobilizează microfilariile şi alterează structurile lor de suprafaţă, făcându-le mai susceptibile la distrugere de către mecanismele de apărare ale gazdei.

Modul de acţiune al Dietilcarbamazinei asupra viermilor adulţi este necunoscut.

Efecte adverse:

- cefalee, somnolenţă, vomă (probabil datorat efectelor pe SNC);
- acţiuni imunosupresoare (prin mecanism insuficient cunoscut).

Medicamentul nu a prezentat acţiuni teratogene în experimentul pe animale.

Indicaţii

- Infecţiile cu *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa*: 2 mg/kgc x 3/zi, timp de 3 săptămâni. Pentru a reduce incidenţa reacţiilor alergice, se pot administra antihistaminice în primele 4-5 zile ale terapiei cu Dietilcarbamazina. Dacă apar reacţii alergice severe, se administrează corticosteroizi, iar dozele de Dietilcarbamazină se scad sau se întrerup temporar.
- Infecţiile cu *Ochocerca volvulus*: Dietilcarbamazina nu este eficientă împotriva viermilor adulţi, dar are efect asupra microfilariilor. Datorită frecvenţei şi severităţii reacţiilor adverse, atunci când Dietilcarbamazina este utilizată în tratamentul onchocercozelor, iniţierea terapiei se face în spital.
- Eozinofilia tropicală: administrare orală de 2 mg/kgc x 3/zi, 7 zile.
- Infecţii cu alţi paraziţi: *Mansonella streptocerca*, toxocariaze, infecţii cu ascarizi, cu *Larva cutaneous migrans* (dar pentru aceste infecţii există alte medicamente de primă elecţie).

Preparate. Mod de administrare.

Dietilcarbamazina (Hetrazan®) se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii

Nu există contraindicaţii absolute în folosirea Dietilcarbamazinei, dar se indică precauţii la pacienţii cu hipertensiune arterială sau insuficienţă renală.

Dietilcarbamazina poate provoca o recădere a malariei asimptomatice.

Emetina hidroclorică

Emetina şi Dehidroemetina reprezintă medicamente alternative pentru tratamentul infecţiilor cu *Fasciola hepatica.* Ambele medicamente sunt mai toxice decât Bithionolul (medicamentul de elecţie). Dehidroemetina este probabil mai puţin toxică decât Emetina.

Dozele, indicaţiile şi contraindicaţiile sunt prezentate în capitolul "Terapia bolilor provocate de protozoare".

Ivermectin

Ivermectinul este medicamentul de elecţie în tratamentul onchocercozelor. El poate fi util şi în tratamentul altor forme de filarioze şi strongiloidoze.

Structură chimică. Farmacocinetică.

Ivermectinul este o lactonă macrociclică semisintetică, un amestec între Avermectin B1a şi B1b. El este un derivat obţinut din actinomicetul *Streptomyces avermitilis.*

Se administrează pe cale orală la om, iar la animale şi pe cale parenterală. Medicamentul este rapid absorbit, atingând concentraţia plasmatică maximă în patru ore. $T_{1/2}$ plasmatic este de 12 ore, iar cel al metaboliţilor săi este de aproximativ 3 zile. Excreţia este aproape exclusivă prin materiile fecale şi este estimată la 12 zile.

Farmacodinamie

Ivermectinul paralizează nematodele şi artropodele (paralizie care poate duce la moartea lor), prin intensificarea transmisiei mediate de GABA a semnalelor în nervii periferici. Ivermectinul este un medicament foarte puternic: doze mici (de exemplu, de

Scanned with OKEN Scanner

300 g/kgc) realizează concentraţii plasmatice eficiente, de 20 ng/ml.

În onchocercoze, Ivermectinul nu este activ faţă de viermele adult, dar acţionează asupra microfilariilor în ţesuturi şi a embriogenezei în viermii femeli. În 1-3 zile după o singură doză, numărul microfilariilor cutanate scade rapid şi rămâne scăzut 6-12 luni. Nu se ştie cu certitudine dacă medicamentul paralizează microfilaria, dar el poate facilita îndepărtarea microfilariei prin ţesutul reticuloendotelial, înainte ca microfilaria să degenereze şi să elibereze materialul toxic. În viermii femeli, microfilariile intrauterine sunt lezate şi degenerate.

Deoarece neurotransmisia mediată de GABA la mamifere are loc numai în SNC şi Ivermectinul nu traversează bariera hematoencefalică, medicamentul nu are acţiune paralizantă la mamifere.

Ivermectinul prezintă efecte teratogene.

Indicaţii

- **Onchocercoze**: o singură doză de 200 g/kgc (120-230 g/kgc), pe cale orală, cu apă şi pe stomacul gol. În ariile endemice, tratamentul se repetă la intervale de 6-24 luni, în funcţie de prevalenţa locală a densităţii microfilariilor cutanate.

- **Infecţii cu alţi paraziţi**:
- filarioze cu *W.bancrofti*;
- *Mansonella ozzardi*;
- medicaţia alternativă în strongiloidoze şi trichuriaze.

Reacţii adverse:

Sunt posibile următoarele reacţii adverse:

- febră (intermitentă, pentru câteva zile), cefalee, ameţeli, somnolenţă, slăbiciune, rash, prurit crescut, diaree, dureri musculare, hipotensiune, tahicardie, limfadenite, limfangite, edeme periferice;
- hipotensiune severă şi bronhospasm (simptomele pot fi controlate cu antihistaminice, iar formele severe cu corticosteroizi);
- opacifiere corneană punctiformă (la câteva zile după tratament);
- reacţii oftalmologice mai puţin obişnuite: edeme oculare, uveite anterioare, conjunctivite, keratite, nevrite optice, chorioretinite, choroidite (toate acestea sunt rare, asociate cu scăderea acuităţii vizuale şi, în general, se rezolvă cu corticosteroizi);

Scanned with OKEN Scanner

- prelungirea timpului de protrombină (fără a fi raportate sângerări importante).

Preparate. Mod de administrare.

Ivermectinul (Mectizan®) se prezintă sub formă de tablete de 6 mg, cu administrare pe cale orală.

Contraindicaţii

Deoarece Ivermectinul creşte activitatea GABA, este cel mai bine să se evite utilizarea concomitentă cu alte medicamente cu efecte similare, de exemplu, barbiturice, benzodiazepine, acid valproic.

Este contraindicat în sarcină. Nu se administrează la copiii sub 5 ani, la mamele care alăptează.

Este contraindicat la pacienţii cu leziuni ale barierei hemato-encefalice, de exemplu cu meningite sau cu boala somnului (în Africa).

Levamisole

Levamisolul hidrocloric este un derivat imidazothiazolic sintetic şi L-izomer de DL-tetramisole. Prezintă o mare eficienţă în eradicarea infecţiilor determinate de *Ascaridis* şi *Trichostrongylus* şi are o eficienţă moderată împotriva celor 2 specii de *Ancylostoma*. În SUA se utilizează aproape numai în terapia cancerului de colon.

Levamisolul (Decaris®, Ethnor®, Ketrax®, Solaskil®) se prezintă sub formă de tablete de 50 mg sau 150 mg şi sub formă de sirop cu administrare pe cale orală.

Mebendazole

Este un benzimidazol de sinteză, cu un spectru larg al activităţii antihelmintice şi cu o incidenţă scăzută a efectelor adverse:

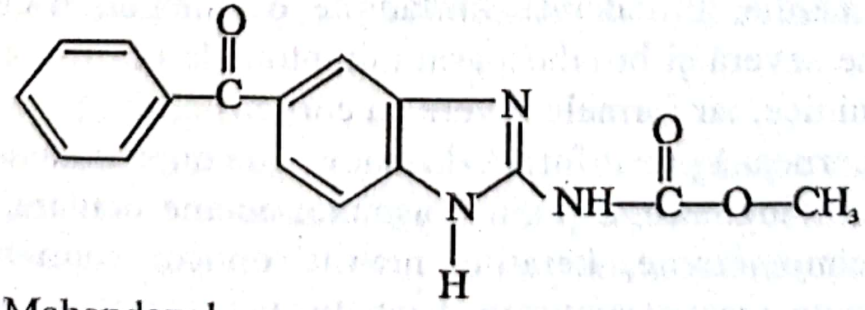


Fig. 224. Mebendazole

Scanned with OKEN Scanner

Structură chimică. Farmacocinetică

Mebendazolul este aproape insolubil în apă. Mai puţin de 10% din Mebendazolul administrat pe cale orală este absorbit. Concentraţiile plasmatice maxime ale Mebendazolului şi metaboliţilor săi sunt atinse după 2-4 h. Medicamentul absorbit este rapid metabolizat şi eliminat în cea mai mare parte pe cale urinară (nemetabolizat şi sub formă de derivaţi decarboxilaţi), în 24-48 h. O parte din medicamentul conjugat şi derivaţii săi se elimină prin bilă. Ingestia cu alimente grase, asigură medicamentului o mare capacitate de absorbţie.

Farmacodinamie

Mebendazolul inhibă sintezele de microtubuli în nematode şi lezează captarea de glucoză la nivelul acestora. Rezultă imobilizarea paraziţilor intestinali sau moartea lor lentă şi eliminarea lor din tractul gastro-intestinal (care este completă numai după câteva zile de tratament).

Eficienţa medicamentului depinde de tranzitul gastro-intestinal, intensitatea infecţiei, dacă medicamentul este sau nu mestecat şi, chiar, de tulpina parazitului.

Medicamentul "ucide": *Ancylostoma, ascarizii* şi ouăle de *Trichuris.*

Faţă de gazda umană, Mebendazolul este inert. Indicele terapeutic este mare. Este teratogen şi embriotoxic, după o singură doză orală de 10 mg/kgc.

Indicaţii:

- **Oxiuroze**: 100 mg odată, cu repetarea dozei la 2 şi 4 săptămâni (eradicare 90-100%).
- **Infecţii** cu *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Ancylostome* şi *Trichostrongylus*: 100 mg x 2/zi, 3 zile, pentru adulţi şi copii peste 2 ani. Tratamentul se repetă la 2-3 săptămâni. Mebendazolul este utilizat în special în infecţiile mixte cu aceşti paraziţi.
- **Boala hidatică**, unde Albendazolul este medicamentul de elecţie. Mebendazolul dă rezultate variabile (50 mg/kgc, în 3 doze parţiale/zi, 3 luni). Se monitorizează nivelele sanguine ale medicamentului.
- **Alte infecţii**:

Scanned with OKEN Scanner

- capilarioze intestinale: medicaţie alternativă, 400 mg/zi, în doze parţiale, 21 zile sau mai mult;
- trichinoze (eficient faţă de viermii adulţi din tractul intestinal, larvele migratorii şi larvele din muşchi): 600 mg iniţial, crescând peste 3 zile doza, la 1200-1500 mg şi continuând cu doza maximă, 10 zile. Doza zilnică se împarte în 3 doze parţiale;
- teniaze: 300 mg x 2/zi, 3 zile. În terapia infecţiilor cu *Taenia solium*, Mebendazolul prezintă avantaj faţă de Niclosamide, prin faptul că proglotele sunt înlăturate intacte.
- strongiloidoze;
- dracontiaze;
- filarioze;
- onchorcercoze;
- gnatostomiaze.

Preparate. Mod de administrare.

Mebendazolul (Vermox®) se prezintă sub formă de tablete de 100 mg şi suspensie (100 mg/5 ml) cu administrare pe cale orală.

Reacţii adverse:

Doze mici de Mebendazole, pentru 1-3 zile, pentru infecţii intestinale cu nematode, sunt lipsite de efecte adverse, chiar la pacienţii debili.

În tratamentul infecţiilor cu *ascarizi* la copii, pot apare efecte adverse de intensitate medie: greţuri, vomă, diaree, dureri abdominale. Rar, se manifestă cefalee şi ameţeli. La copiii sub 5 ani, s-a citat eliminarea ascarizilor pe cale orală.

Alte reacţii adverse sunt mai rare şi apar în cursul tratamentului bolilor hidatice: prurit, rash, eosinofilie, neutropenie reversibilă, dureri musculo-scheletice, febră şi dureri acute în aria din jurul chistului. S-au mai citat: iritaţie gastrică, anomalii funcţionale hepatice tranzitorii, alopecie, glomerulonefrite şi, în unele cazuri, agranulocitoze.

Contraindicaţii:

- bolile severe ale parenchimului hepatic;
- primul trimestru de sarcină.

Se utilizează cu precauţie la copiii sub 2 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Metrifonate

Metrifonatul este un medicament cu indice terapeutic mare şi cost redus, folosit ca alternativă de tratament în infecţiile determinate de *Schistosoma haematobium*. Nu este eficient împotriva *Schistosoma mansoni* sau *Schistosoma japonicum*.

Structură chimică. Farmacocinetică

Metrifonatul este un compus organofosforic. El este rapid absorbit după administrare orală. După o doză orală standard, concentraţia sanguină maximă este atinsă în 1-2 h; $T_{1/2}$ este de aproximativ de 1 h. Se pare că este transformat pe cale neenzimatică. Metrifonatul şi derivaţii săi sunt bine distribuiţi în ţesuturi şi sunt complet eliminaţi în 24-48 h.

Farmacodinamie

Metrifonatul acţionează atât împotriva stadiilor mature, cât şi a celor imature de *S.haematobium*, ca rezultat al transformării sale în metabolitul sau activ. Modul de acţiune al metabolitului activ nu este stabilit, dar este sugerată ipoteza că, în parte, acţiunea respectivă este legată de funcţia sa, ca un inhibitor de cholinesterază. Inhibarea colinesterazei paralizează temporar viermii adulţi, determinând trecerea lor din plexurile venoase în arteriolele mici ale plămânilor, unde ei sunt prinşi şi încapsulaţi şi, apoi, viermii mor. Medicamentul nu este eficient împotriva ouălor de *S.haematobium*, care, deci, continuă să treacă în urină, timp de câteva luni, după ce toţi viermii adulţi au fost omorâţi.

Dozele terapeutice de Metrifonate la oameni nu produc efecte adverse (fiziologice sau biochimice), cu excepţia inhibării cholinesterazei.

După ingestia orală a unei doze de 7,5-12,5 mg/kgc din Metrifonate, se produce o inhibiţie aproape completă a butirilcholinesterazei plasmatice şi o reducere importantă (aproximativ 50%) a acetilcholinesterazei eritrocitare.

Refacerea cholinesterazei plasmatice se realizează, în mod obişnuit, în proporţie de 70% (sau mai mult), după 2 săptămâni şi este completă după 4 săptămâni, iar enzima eritrocitară se reface după 15 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele mutagene ale Metrifonatului au fost cercetate cu sistemul-test direct folosind *Salmonella typhimurium*. S-au constatat efecte mutagene slabe după Metrifonate şi chiar după impurităile medicamentului legate de procesul de condiţionare. Metrifonatul determină mutaţii la *E. coli*, dar nu produce anomalii cromosomiale la animale şi oameni. Medicamentul este lipsit de toxicitate, cu excepţia afectării spermatogenezei.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

În tratamentul infecţiei determinate de *S. haematobium*, se administrează câte o doză unică de 7,5-10 mg/kgc, pe cale orală, de trei ori, la intervale de 14 zile. Proporţiile vindecării după această schemă de tratament, sunt cuprinse între 44% şi 93%, cu o reducere puternică a numărului ouălor în cazurile nevindecate. Metrifonatul se administrează de asemenea lunar, în scop profilactic, în ariile endemice, la copii. În infecţiile mixte cu *S.haematobium* şi *S.mansoni*, Metrifonatul se administrează asociat cu Oxamniquin. Metrifonatul se prezintă sub formă de tablete de 100 mg (Bilarcil®), cu administrare orală sau sub formă de suspensie de uz intern (5 mg/ml).

Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt reprezentate de simptome de intensitate medie şi mică şi anume, simptome cholinergice, cum ar fi: greţuri, vărsături, diaree, durere abdominală, bronhospasm, cefalee, transpiraţii, oboseală, stare de slăbiciune, ameţeli şi vertije. Aceste simptome pot începe în 30 minute de la administrarea medicamentului şi persistă mai mult de 12 ore. Medicamentul este bine tolerat şi de pacienţii aflaţi în stadii avansate ale afecţiunilor cu hepatosplenomegalie.

A fost raportat un caz tipic de intoxicaţie cu organofosforate, după folosirea unei doze standard de Metrifonate, pacientul respectiv a răspuns bine la tratamentul cu Atropină.

Contraindicaţii. Precauţii.

Metrifonatul nu trebuie administrat persoanelor care au fost expuse recent la insecticide sau care au primit medicamente ce pot inhiba cholinesteraza. Relaxantele musculare pot fi administrate după 48 ore de la administrarea Metrifonatului. Metrifonatul este contraindicat în sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

Niclosamide

Niclosamidul este un medicament de elecţie pentru tratamentul majorităţii infecţiilor provocate de cestode.

Structură chimică. Farmacocinetică

Niclosamidul este un derivat salicilamidic. Este foarte puţin sau deloc absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal: nici medicamentul nici metaboliţii săi nu au fost găsiţi în sânge sau urină.

Farmacodinamie

La om şi la animale, după administrare orală, Niclosamidul nu determină efecte adverse la nivel hematologic, renal sau hepatic. Medicamentul nu are efecte carcinogene sau mutagene.

Scolecşii şi segmentele cestodelor, dar nu şi ouăle, sunt rapid distruse în contact cu Niclosamidul. Acest efect are la bază un mecanism de inhibare a fosforilării oxidative. Se mai poate explica prin proprietatea medicamentului de a stimula ATP-aza. După moartea parazitului, scolexul se desprinde de pe peretele intestinal.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

Doza la adult este de 2 g (4 tablete de câte 500 mg). Copiii cu o greutate peste 34 kg primesc 3 tablete; cei cu greutatea între 11-34 kg, primesc 2 tablete, iar cei sub 11 kg, primesc 1 tabletă. Totuşi, nu a fost stabilită inocuitatea medicamentului pentru copiii sub 2 ani.

Medicamentul se poate administra dimineaţa, pe stomacul gol. Tabletele pot fi sfărâmate în întregime în gură şi apoi înghiţite cu apă. Pentru copiii mici, se sfărâmă tabletele şi se amestecă cu apă, apoi se administrează. Pacientul poate mânca la două ore după administrarea medicamentului. După tratament, pentru expulzia viermilor, nu se folosesc purgative, decât în cazul pacienţilor cu constipaţie cronică. Chiar dacă este utilizat un purgativ, pentru a determina gradul de "curăţire" a intestinului, prin găsirea scolecşilor, scolecşii şi proglotele pot fi parţial digerate şi este dificil să se identifice. În tratamentul infecţiilor cu cestode mari, segmentele pot continua să apară în scaun, timp de câteva zile cu peristaltism normal.

Niclosamidul prezintă următoarele indicaţii:

Scanned with OKEN Scanner

- Infecţii determinate de *T.saginata* (viermi intestinali bovini), *T.solium* (viermi intestinali porcini) şi *Diphyllobothrium latum* (viermi care parazitează peştii).

O doză unică de Niclosamid determină vindecare într-o proporţie de peste 85% pentru *D.latum* şi aproape 95% pentru *T.saginata*. Medicamentul prezintă probabil o eficienţă egală faţă de *T. solium*, dar este necesar ca, la două ore după administrarea Niclosamidului, să fie administrat un purgativ puternic (cum ar fi, Sulfatul de magneziu, în doză de 15-30g), pentru a fi eliminate toate segmentele mature, înainte ca acestea să elibereze ouă. Este bine ca pacienţii să poată fi monitorizaţi, pentru a exista siguranţa că s-a realizat o evacuare promptă. În mod teoretic, este posibilă o cisticercoză după tratamentul infecţiei cu *T.solium*, dacă, după digestia segmentelor sunt eliberate ouă viabile în intestin. În teniaze, tratamentul poate fi considerat eficient, numai dacă n-au fost găsiţi scolecşi după tratament sau, dacă aceştia n-au fost căutaţi, dacă n-au apărut segmente mature după o perioadă de 3-5 luni.

- Infecţii cu Hymenolepis nana

Niclosamidul este eficient faţă de paraziţii adulţi din lumenul intestinului, dar nu şi faţă de cisticercoizii încrustaţi în vilozităţile intestinale. Pentru ca medicamentul să fie eficient, el trebuie administrat până ce toţi cisticercoizii au trecut din vilozităţi în lumenul intestinului (aproape 4 zile). Astfel, schema minimă a unui tratament trebuie să fie de 7 zile. Unii autori recomandă repetarea schemei de tratament după o perioadă de 5 zile. Vindecarea după tratamentul cu Niclosamide este de aproximativ 75%.

- Infecţii determinate de alte cestode.

S-au obţinut rezultate bune la pacienţii cu infecţii determinate de *Hymenolepis diminuta* şi *Dipylidium caninum*. Se obţine vindecare la majoritatea pacienţilor, după 7 zile de tratament. La foarte puţini pacienţi este necesară o nouă cură de tratament. Niclosamidul nu este eficient faţă de cisticercoze sau faţă de boala hidatică.

- Niclosamidul constituie, de asemenea, o medicaţie alternativă pentru tratamentul infecţiilor determinate de: *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* şi *Metagonimus yokogawai*. Doza standard se administrează în trei zile succesive.

Scanned with OKEN Scanner

Niclosamidul este condiţionat sub formă de tablete de Niclosamide (Niclocide®), de 500 mg cu administrare pe cale orală (după ce se sfărâma în cavitatea bucală, se înghit).

Reacţii adverse

Reacţiile adverse nu sunt frecvente. Ele sunt de intensitate moderată şi trecătoare. La mai puţin de 4% dintre pacienţi pot apare: greţuri, vărsături. diaree şi disconfort abdominal. Foarte rar, se descriu: cefalee, rash cutanat, urticarie, prurit anal şi vertije, unele dintre aceste simptome putând fi legate de eliberarea materialului antigenic din paraziţii dezintegraţi.

Contraindicaţii, Precauţii

Trebuie să se evite consumul de alcool în ziua tratamentului şi o zi după terminarea tratamentului. Nu există contraindicaţii în utilizarea Niclosamidului. La copiii sub 2 ani, nu a fost stabilită inocuitatea medicamentului. Testele efectuate pe animalele gestante au fost negative, dar nu există studii adecvate asupra femeilor însărcinate.

Oxamniquine

Oxamniquinul reprezintă o medicaţie alternativă pentru tratamentul infecţiilor cu *S.mansoni*. Acest medicament a fost utilizat în mod extensiv pentru tratamentul populaţiei, datorită eficienţei sale crescute, după administrare pe cale orală şi datorită absenţei unor efecte adverse semnificative. Nu este eficient faţă de *S.haematobium* sau *S.japonicum*.

Farmacocinetică

Oxamniquinul este o tetrahidrochinolină de semisinteză, solubilă în apă şi rapid absorbită după administrare pe cale orală. Nu se administrează pe cale i.m., deoarece determină durere locală intensă şi prelungită. După administrarea pe cale orală a dozelor terapeutice, se obţine maximul de concentraţie plasmatică (850 ng/ml), în 1-1,5 ore, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 2 ore. Medicamentul este metabolizat puternic, în metaboliţi inactivi, care sunt excretaţi în primul rând prin urină, în 12 ore. S-au constatăt variaţii individuale între subiecţi, care ar putea explica unele cazuri de eficienţă scăzută a tratamentului. Deşi medicamentul este luat împreună cu alimentele pentru a scădea efectele adverse, alimentele pot afecta absorbţia acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

Oxamniquinul este activ atât împotriva stadiilor mature, cât şi a celor imature ale parazitului *S.mansoni*, dar nu este cercaricid. Mecanismul de acţiune exact nu este cunoscut. Se pare însă că medicamentul poate acţiona prin legarea de ADN. El determină trecerea viermilor din mezenter în ficat, unde cei mai mulţi mor; femelele care supravieţuiesc încetează să depună ouă.

Tulpinile de *S.mansoni* din diferite zone ale globului, variază în ceea ce priveşte susceptibilitatea la o anumită doză. Rezistenţa la Oxamniquin poate fi indusă experimental la şoareci. Nu s-a demonstrat o rezistenţă faţă de medicament la oameni.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze

Oxamniquinul este eficient numai faţă de *S.mansoni*. Medicamentul este sigur şi eficient în toate stadiile bolii, care includ hepato-splenomegalie avansată. În sindromul acut (Katayama), tratamentul determină dispariţia simptomelor acute şi în consecinţă, o slabă dezvoltare în infecţii evidente.

Schema optimă de tratament diferă pentru diferitele regiuni ale globului. În emisfera vestică doza pentru adult este de 12-15 mg/kgc administrată odată; pentru copiii sub 30 kg, se administrează 20 mg/kgc, în două doze parţiale, la 6-8 ore interval între ele. Pentru tulpinile din Africa, doza totală pentru adulţi şi copii diferă de la o regiune la alta, de la 30 mg/kgc la 60 mg/kgc, divizate în doze parţiale, timp de 2 zile sau mai mult. Proporţia vindecării este cuprinsă între 70-95%, cu reducerea puternică a excreţiei ouălor la persoanele nevindecate. Medicamentul este în general mai puţin eficient la copii, decât la adulţi. El este mai bine tolerat dacă se administrează odată cu alimentele.

În infecţiile mixte, cu *S.mansoni* şi *S.haematobium*, Oxamniquinul a fost utilizat în combinaţii succesive cu Metrifonatul. Este necesar să se stabilească dacă potenţialul supresiv profilactic, demonstrat la animale, este prezent şi la om.

Oxamniquinul se prezintă sub formă de capsule (Vansil®, Mansil®) de 250 mg, cu administrare orală sau sub formă de sirop medicamentos, conţinând 50 mg/ml sirop.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse

Medicamentul nu prezintă reacţii adverse grave. Se pot menţiona simptome de intensitate medie, care debutează la aproximativ 3 ore după administrarea unei doze şi durează câteva ore şi care se întâlnesc la peste o treime dintre pacienţi. Ameţelile sunt cele mai frecvente. Mai puţin des întâlnite sunt: somnolenţa, greţurile şi vărsăturile, diareea, colicile, cefaleea, pruritul şi urticaria. Efecte adverse mai puţin frecvente sunt, de asemenea: febra moderată, urini colorate în portocaliu sau roşu, proteinuria, hematuria microscopică şi o scădere trecătoare a numărului leucocitelor şi limfocitelor. Modificări ale comportamentului, crizele epileptice (mai ales la cei cu antecedente) şi halucinaţiile sunt mai rare.

Creşterile enzimelor hepatice, eozinofilia, infiltratele pulmonare tranzitorii (uneori asociate cu tuse şi raluri ronflante) şi urticaria, care pot apare într-un interval cuprins de la câteva zile, până la o lună după tratament, au fost atribuite ca fiind mai mult determinate de moartea paraziţilor şi mai puţin considerate efecte adverse ale medicamentului.

Oxamniquinul prezintă efecte mutagene slabe (testul cu *S.typhimurium* şi în testările pe şoareci). Nu s-au evidenţiat însă anomalii cromosomiale la animale şi oameni. Oxamniquinul prezintă, de asemenea, efecte embriocide la iepuri şi şoareci, dacă este administrat în doza de 10 ori mai mari, decât doza echivalentă la om.

Contraindicaţii. Precauţii

Este prudent să se urmărească pacienţii timp de aproximativ 3 ore, după ingestia medicamentului, pentru a observa la timp semnele de afectare a SNC. Pacienţii care prezintă în antecedente crize epileptice, ar trebui spitalizaţi pentru tratament sau ar trebui să li se administreze o altă alternativă de tratament. Deoarece medicamentul produce ameţeli sau/şi somnolenţă, ar trebui utilizat cu prudenţă la pacienţi a căror muncă necesită o concentrare deosebită a atenţiei. Oxamniquinul este contraindicat în sarcină.

Oxantel pamoate şi Oxantel/pyrantel pamoate

Oxantel pamoatul este o tetra-hidroxi-pirimidină şi un analog meta-oxi-fenolic al Pyrantel-pamoatului. Este eficient numai în tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul trichuriazelor. Deoarece trichuriazele apar foarte frecvent ca o infecţie multiplă, împreună cu alţi helminţi, în prezent, Oxantel-pamoatul este condiţionat sub forma unui nou medicament, în combinaţie cu Pyrantel-pamoatul, deoarece acesta din urmă este activ faţă de ascarizi şi ancylostome. Nici Oxantelul, nici Oxantel/Pyrantel nu sunt eficienţi în strongiloidoze.

Oxantel-pamoatul (Quantrel®) şi Oxantel/Pyrantel-pamoatul (Telopar®) se prezintă sub formă de tablete conţinând câte 100 mg din fiecare substanţă, cu administrare pe cale orală sau sub formă de suspensie, conţinând 20 sau 50 mg substanţă activă/ml.

Paromomicina

Paromomicina (sub formă de Sulfat de paromomicină) este un antibiotic aminoglicozidic, care a fost utilizat în tratamentul infecţiilor cu cestode şi *Hymenolepis nana*. În prezent, Paromomicina a fost înlocuită de medicamente cu inocuitate mai mare şi, totodată, cu eficienţă crescută: Praziquantelul şi Niclosamidul.

Piperazina

Sărurile piperazinice sunt medicamente alternative în tratamentul ascaridiozelor. Vindecarea se obţine în proporţie de peste 90%, atunci când pacienţii sunt trataţi timp de 2 zile. Piperazina nu este utilizată pentru tratamentul infecţiilor cu ancylostome, trichuriazelor sau strongiloidozelor. Piperazina nu este indicată ca medicaţie de primă elecţie în tratamentul oxiurozelor, deoarece este necesară o schemă de 7 zile de tratament.

Structură chimică. Farmacocinetică

Piperazina este disponibilă sub formă de hexahidrat (care conţine aproximativ 44% din substanţa bază) şi sub formă de diferite săruri: citrat, fosfat, adipat, tartrat ş.a.

Piperazina este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, iar nivelele plasmatice maxime sunt atinse în 2-4 ore. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificată în urină, în 2-6 ore. Excreţia este completă în 24 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

După administrarea orală, efectele adverse ale Piperazinei la om sunt minime. Recent, s-a demonstrat formarea unui derivat nitrosaminic potenţial carcinogen, N-mononitrosopiperazina, în conţinutul gastric şi în urina voluntarilor care au primit doze terapeutice de Piperazină. Semnificaţia acestei descoperiri rămâne să fie elucidată.

Piperazina determină paralizia ascarizilor prin blocarea acetilcholinei la nivelul joncţiunii mioneurale. Piperazina are o acţiune similară (dar mult mai slabă) de blocare mioneurală la nivelul muşchiului scheletic al mamiferelor. Când medicamentul este administrat la oameni, ascarizii îşi pierd capacitatea de a-şi menţine poziţia în organismul gazdei şi sunt eliminaţi prin undele peristaltice normale ale gazdei.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

Pentru ascarizi, dozele de Piperazină (sub formă de hexahidrat) sunt de 75 mg/kgc, pe cale orală (doza maximă e de 3,5 g), pentru 2 zile, consecutiv, înainte sau după micul dejun. Pentru infecţii mai severe, tratamentul ar putea fi continuat timp de 3-4 zile sau poate fi repetat după o săptămână. Înainte şi după tratmentul cu Piperazină nu se folosesc alte medicaţii. În terapia neurochirurgicală a ocluziei intestinale determinate de infecţii cu ascarizi, se administrează sirop cu Piperazină prin intermediul unui tub de dren intestinal.

Piperazina este condiţionată sub formă de tablete cu citrat de Piperazină (echivalente cu 250 mg hexahidrat, Vermizine®) sau sirop cu citrat de Piperazină (echivalent cu 500 mg hexahidrat/5 ml suspensie).

Reacţii adverse

Piperazina prezintă un indice terapeutic mare. Efectele adverse sunt de intensitate medie şi apar foarte rar, cuprinzând: greţuri, vărsături, diaree, durere abdominală şi cefalee. Pot apare şi efecte neurotoxice, dar mult mai rar (somnolenţă, ameţeli, ataxie, necoordonare musculară). Pacienţii cu epilepsie pot prezenta o exacerbare a crizelor convulsive. Piperazina poate produce alergie. S-au raportat foarte rar, sindroame asemănătoare cu boala serului, după 2-4 zile de la doza iniţială de Piperazină.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii. Precauţii

Compuşii piperazinici sunt contraindicaţi la pacienţii cu leziuni ale funcţiei hepatice sau renale sau care prezintă antecedente epileptice sau boli neurologice cronice.

Piperazina nu se administrează concomitent cu fenotiazinele. Se administrează cu precauţie la pacienţii cu malnutriţie severă sau anemie. ţinând cont de conversia sa parţială în nitrosamină, medicamentul se administrează în timpul sarcinii, numai dacă el este indicat cu claritate sau dacă nu există o altă alternativă de tratament.

Praziquantel

Praziquantelul are ca trăsătură unică cea mai mare eficienţă în tratamentul infecţiilor cu toate speciile de schistosome şi cu cele mai multe dintre trematode şi cestode. Inocuitatea bună şi eficienţa lui după o singură doză orală, permit utilizarea medicamentului în diferite infecţii. Praziquantelul este medicamentul de primă elecţie în tratamentul neurocisticercozelor. El nu este eficient faţă de *Fasciola hepatica* sau în boala hidatică.

Structură chimică. Farmacocinetică

Praziquantelul este un derivat sintetic isochinolin-pirazinic, slab solubil în apă. El este rapid absorbit şi prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 80%, după administrarea pe cale orală. Concentraţia serică maximă (de 0,2-2 g/ml) a medicamentului nemodificat este obţinut după 1-3 ore de la administrarea unei doze terapeutice. Concentraţia Praziquantelului în LCR atinge 14-20% din concentraţia medicamentului în plasmă. Experimental (pe câini), s-a demonstrat o concentraţie a medicamentului în bilă de aproape 3 ori mai mare decât în sângele venos. Cea mai mare parte a medicamentului este rapid metabolizată până la produşi mono- şi polihidroxilaţi, după un prim pasaj hepatic; timpul de înjumătăţire a medicamentului este de 1-1 ore, pe când a metaboliţilor săi este de 4-6 ore. Excreţia (70% în 24 ore, 80% în 4 zile) se realizează în cea mai mare parte pe cale renală, sub formă de metaboliţi.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

La oameni, nu s-au descris alterări ale testelor biochimice sau hematologice. Pot apare creşteri tranzitorii ale valorilor testelor funcţionale hepatice şi, rar, modificări EKG, dar nu s-au semnalat leziuni semnificative ale organelor vitale.

În experimentele pe animale de laborator, nu s-au semnalat efecte adverse semnificative, la doze de 100 ori mai mari decât doza terapeutică; nu s-au notat semne de toxicitate asupra SNC.

Studiile asupra efectelor mutagene, carcinogene, embriotoxice şi teratogene au avut rezultate negative. Un singur test de laborator (neconfirmat de altele) a raportat că Praziquantelul şi unul dintre metaboliţii săi urinari, au acţionat ca mutagene sau comutagene (în testul cu *S.typhimurium* şi sistemele test cu celule de mamifere). Nu s-a demonstrat încă semnificaţia acestei descoperiri.

În ciuda timpului său de înjumătăţire scurt, Praziquantelul este un agent activ. Metaboliţii săi sunt inactivi. Există ipoteze care sugerează că, "in vivo", anticorpii gazdei faţă de paraziţi sunt esenţiali pentru a înlătura paraziţii infestanţi.

Concentraţia serică prag a Praziquantelului pentru efect terapeutic este de aproximativ 0,3 g/ml. "In vitro", acţiunea Praziquantelului pare să fie similară pentru toţi plathelminţii: medicamentul creşte permeabilitatea membranei celulare pentru calciu, determinând astfel, o contracţie puternică, urmată de paralizia musculaturii viermilor. Se realizează vacuolizarea şi dezintegrarea tegumentului viermilor, apoi moartea paraziţilor.

În infecţiile animalelor cu schistosomi, Praziquantelul este eficient faţă de viermii adulţi şi faţă de stadiile imature. Viermii adulţi sunt rapid imobilizaţi şi apoi trec pasiv în ficat. În plus, Praziquantelul are şi un efect profilactic.

Indicaţii, Preparate, Mod de administrare, Doze.

Tabletele de Praziquantel (Biltricide®), a câte 600 mg substanţă activă/tabletă, sunt administrate pe cale orală, cu multe lichide după masă. Tabletele trebuie înghiţite imediat, fără a fi mestecate, deoarece gustul lor amar poate provoca greţuri şi vărsături. Dacă medicamentul este luat în mai multe doze parţiale pe zi, intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai mic decât 4 ore şi nici mai mare decât 8 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Praziquantelul este indicat în următoarele infecţii:

- **Schistosomiaze:** este medicament de elecţie de schistosomiază. Dozele utilizate sunt de 20 mg/kgc x 3/zi, timp de 1 zi. Alte scheme de tratament sunt: 40 mg/kgc, în doză unică pentru *S.haematobium* şi 40 mg/kgc divizate în două doze parţiale, pentru *S.mansoni*. Proporţia vindecării este evaluată la 3-6 luni; se constată o reducere impresionantă a numărului ouălor, la pacienţii care nu au fost vindecaţi. Medicamentul este eficient la adulţi şi copii şi este bine tolerat la pacienţii care prezintă boli cu stadii avansate de hepatosplenomegalie. Nu se cunoaşte, totuşi, cu claritate, inocuitatea medicamentului în timpul stadiului acut al bolii (sindromul Katayama), deoarece eliberarea de antigene prin moartea viermilor imaturi poate exacerba simptomele. Nu s-a studiat încă posibilitatea utilizării profilactice a medicamentului. Se pare că schistosomele nu pot dezvolta rezistenţă la medicament.

- **Clonorchiaze şi opistorchiaze:**

Dozele utilizate sunt de 25 mg/kgc x 3/zi, timp de 1 zi pentru infecţiile cu *Opisthorchis* şi timp de 2 zile pentru infecţiile cu *Clonorchis*. Aceste doze asigură vindecare 100%.

- **Paragonomiaze:**

Dozele utilizate sunt de 25 mg/kgc x 3/zi, timp de 2 zile (în formele pulmonare, vindecare în proporţie de 89-100%).

- **Teniaze şi difilobotrioze:**

Dozele utilizate sunt reprezentate de o doză unică de 10 mg/kgc pentru infecţiile cu *T.saginata* şi de 25 mg/kgc pentru infecţiile cu *D.latum* (vindecare în proporţie de 97-100%). În 24-48 de ore după tratament, se realizează în mod obişnuit o dezintegrare a viermilor, care se elimină prin mişcările peristaltice normale ale intestinului gazdei. În pre- şi posttratament nu sunt necesare purgative. Fie că sunt căutaţi scolecşii şi nu sunt găsiţi, fie că nu sunt căutaţi, se poate considera infecţia vindecată, numai dacă nu apar segmente regenerate la 3-5 luni după tratament.

Pentru *T.solium* se administrează o singură doză de 10 mg/kgc. În prezent, se recomandă administrarea unui purgativ eficient (cum ar fi, de exemplu, Sulfatul de magneziu 15-30 g), la două ore după tratament, pentru a elimina toate segmentele mature, înainte ca ouăle să poată fi eliberate prin dezintegrarea segmentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece Praziquantelul nu poate distruge ouăle, este teoretic posibil ca larvele formate din ouă în intestinul gros, să pătrundă în peretele intestinal şi să dezvolte cisticerci. Ca şi în cazul Niclosamidului, s-ar părea că această posibilitate este minimă.

- **Neurocisticercoze**:

Praziquantelul este mai eficient faţă de chiştii din parenchimul cerebral şi mai puţin eficient faţă de chiştii intraventriculari. Tratamentul constă în admnistrarea unei doze de 50 mg/kgc/zi, împărţită în trei doze, 14 zile. Terapia poate să realizeze vindecarea, cu dispariţia simptomelor, modificarea chiştilor pe tomogramele cerebrale (dispariţia, scăderea dimensiunilor sau calcificarea) şi normalizarea LCR. La alţi pacienţi, se constată modificări importante: reducerea presiunii intracraniene şi ameliorarea convulsiilor. Totuşi, la unii pacienţi, nu se constată modificări, dar nici progresia continuă a bolii.

- **Infecţii cu *H.nana***:

Praziquantelul este medicamentul de elecţie pentru infecţiile cu *H.nana* şi reprezintă primul medicament cu o înaltă eficienţă în acest tip de infecţii.

Dozele utilizate sunt reprezentate de o doză unică de 25 mg/kgc. Uneori, este necesară repetarea dozelor.

- **Infecţii cu alţi paraziţi**:

În doze de 25 mg/kgc x 3/zi, timp de 1-2 zile, Praziquantelul este foarte eficient faţă de fasciolopsiaze, metagonimiaze şi alte forme de heterophyiaze. În fascioloze, totuşi, medicamentul prezintă numai o eficienţă scăzută, la doze mai mari de 25 mg/kgc x 3/zi, timp de 3-5 zile. În boala hidatică, Praziquantelul nu afectează membrana germinală "in vivo".

Reacţii adverse

Medicamentul determină efecte adverse de intensitate medie şi durată foarte scurtă. Ele debutează în câteva ore după ingestia medicamentului şi pot persista câteva ore, până la o zi. Cele mai frecvente reacţii adverse sunt: cefaleea, ameţelile, somnolenţa şi astenia; mai puţin frecvente sunt: greţurile, vărsăturile, durerea abdominală, scaunele moi până la diaree, pruritul, urticaria, artralgiile, mialgiile şi febra moderată. Au fost semnalate creşteri minime ale enzimelor hepatice. Febra moderată, pruritul şi rashul cutanat

Scanned with OKEN Scanner

(macular şi urticarian), uneori asociate cu creşteri ale eozinofiliei, pot să apară şi la câteva zile după începerea medicaţiei şi se pare că sunt cauzate în special de eliberarea proteinelor "străine" din viermii morţi (proces care reprezintă o acţiune directă a medicamentului).

Praziquantelul pare să fie mai bine tolerat la copii, decât la adulţi. Reacţiile adverse pot fi mai frecvente în infecţiile severe. Intensitatea şi frecvenţa efectelor adverse creşte şi în funcţie de doză: ele sunt medii şi nefrecvente la doze de 10 mg/kgc, dar apar la peste 50% dintre pacienţii care au primit 25 mg/kgc, x 3/zi, timp de 1 zi.

În tratamentul neurocisticercozelor pot apare două tipuri de reacţii adverse:

a. reacţii adverse caracteristice utilizării Praziquantelului la doze mari şi

b. reacţii adverse noi, neurologice sau exacerbări ale afecţiunilor neurologice existente, unele datorate reacţiilor inflamatorii din jurul paraziţilor morţi.

Cercetări multiple afirmă că, la peste 90% dintre pacienţii care n-au fost trataţi cu corticosteroizi, pot apare: cefalee, meningisme, greţuri, vărsături, modificări ale gândirii şi convulsii (adesea însoţite de creşterea pleiocitozei în LCR). Ele pot apare la scurt timp după terminarea tratamentului, cel mai târziu după 48-72 ore şi în mod obişnuit pot fi ameliorate cu analgezice, antiemetice, diuretice sau anticonvulsivante. Uneori pot apare: arahnoidite, hipertermie şi hipertensiune intracraniană. Unii autori recomandă administrarea concomitentă a Dexametazonului pentru a reduce frecvenţa şi intensitatea reacţiilor inflamatorii; această indicaţie este în prezent controversată, în special datorită semnalării recente a faptului că steroizii reduc nivelul plasmatic al Praziquantelului. Nu s-a precizat dacă reducerea de către steroizi a nivelului plasmatic al Praziquantelului este însoţită şi de reducerea eficienţei medicamentului.

Contraindicaţii; Precauţii

Singura contraindicaţie specifică este cisticercoza oculară; distrugerea parazitului la nivel ocular poate determina leziuni irecuperabile. Unii autori recomandă de asemenea precauţii în utilizarea medicamentului în neurocisticercozele spinale. Medicamentul poate fi utilizat la pacienţii cu leziuni hepatice datorate infecţiei parazitare, dar în acest caz, este necesară reducerea dozei. Deşi nu s-a

Scanned with OKEN Scanner

stabilit inocuitatea medicamentului la copiii sub 4 ani, nu s-au semnalat probleme specifice pediatriei.

Deoarece Praziquantelul determină ameţeli şi somnolenţă, pacienţii nu vor conduce sau executa lucrări care necesită o perfectă coordonare fizică sau concentrarea atenţiei. Se recomandă prudenţă în administrarea medicamentului în timpul sarcinii. S-a demonstrat experimental o creştere a frecvenţei avorturilor la şobolanii trataţi cu doze de 3 ori mai mari decât cele utilizate la om. La femeile care alăptează, deşi Praziquantelul trece în lapte într-o proporţie care reprezintă 1/4 din nivelele plasmatice, medicamentul poate fi administrat la mamă în ziua în care copilul nu este alăptat. De asemenea, copilul nu va suge nici în următoarele 3 zile.

Pacienţii nu vor sfărâma tableta de Praziquantel în gură. O problemă deosebită o pune tratamentul infecţiilor cu *T.solium*, deoarece poate apare regurgitarea segmentelor parazitului.

Pyrantel pamoate

Pyrantel-pamoatul este un antihelmintic cu spectru larg, cu înaltă eficienţă în tratamentul infecţiilor cu oxiuri, ascarizi şi a infecţiilor cu *Trichostrongylus orientalis*. Este moderat activ faţă de *Ancylostome* şi mai puţin activ faţă de *N.americanus*. Nu este eficient în trichuriaze sau strongiloidoze. Oxantel-pamoatul, un analog al Pyrantelului, este utilizat cu succes în tratamentul trichuriazelor.

Structură chimică. Farmacocinetică

Pyrantel-pamoatul este un derivat tetrahidropirimidinic. Este slab absorbit din tractul gastrointestinal. Nivelul maxim plasmatic este atins în 1-3 ore. Mai mult de jumătate din doza admnistrată apare nemodificată în materiile fecale; mai puţin de 15% este excreatat în urină, sub formă nemodificată şi ca metaboliţi.

Farmacodinamie

Pyrantelul este activ faţă de formele mature şi imature ale helminţilor sensibili la medicament, din tractul intestinal, dar nu şi faţă de stadiile migratoare în ţesuturi. Acţiunea antihelmintică se realizează probabil prin blocarea depolarizantă a transmisiei neuromusculare. Apare o paralizie neuromusculară de tip spastic şi, astfel, viermii sunt eliminaţi din tractul intestinal al gazdei. Pyrante-

Scanned with OKEN Scanner

lul nu este vermicid sau ovocid. Pyrantelul are şi o acţiune de inhibare a cholinesterazei.

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

Doza standard este de 11 mg/kgc, administrate cu sau fără alimente. Este condiţionat sub formă de tablete de 125 mg (Antiminth®, Combantrin®) şi sub formă de suspensie cu administrare orală (50 mg/ml).

Medicamentul este indicat în infecţii determinate de:

- *Enterobius vermicularis*: Pyrantelul este administrat într-o doză unică, care se repetă după 2-4 săptămâni. Vindecarea este obţinută într-o proporţie mai mare de 95%.
- *Ascaris lumbricoides*: Pyrantelul este adminstrat în doză unică. Vindecarea este de 85-100%. Tratamentul se poate repeta, dacă se mai găsesc ouă de parazit după 2 săptămâni, de la administrarea primei doze.
- *Ancylostome* şi *T.orientalis*. O doză unică produce vindecarea în peste 95% din cazurile cu infecţii determinate de *Ancylostoma duodenale* şi *T.orientalis*. Totuşi, în cazul infecţiilor cu *N.americanus*, proporţia vindecării depinde de intensitatea infecţiei. O doză unică poate asigura o proporţie satisfăcătoare de vindecare în infecţiile uşoare, dar în cazul infecţiilor moderate şi grave (cu mai mult de 2000 ouă/g de materii fecale), sunt necesare 3 cure de tratament, pentru a obţine 90% vindecare).

În condiţiile în care afecţiuni cu deficite în fier însoţesc infecţiile, acestea sunt tratate cu preparate cu fier, plus o dietă bogată în proteine. Se poate repeta o cură de tratament dupa 2 săptămâni.

Reacţii adverse. Contraindicaţii. Precauţii

Efectele adverse pot apare la 4-20% dintre pacienţi, sunt rare, de intensitate medie şi trecătoare. Ele cuprind: greţuri, vărsături, diaree, crampe abdominale, ameţeli, somnolenţă, cefalee, insomnie, rash, febră şi astenie. Au fost semnalate şi efecte mai slabe asupra sistemului hematopoietic, a funcţiilor renală şi hepatică. Pacienţii cu disfuncţii hepatice, care prezintă o creştere uşoară a transaminazelor, nu constituie o contraindicaţie, ci doar, necesită utilizarea cu precauţie a medicamentului. Experienţa utilizării medicamentului la copiii sub 2 ani este limitată. Deşi studiile experimentale de teratogenitate la animalele de laborator au fost nega-

Scanned with OKEN Scanner

tive, nu există studii adecvate privind efectele administrării medicamentului la femeile însărcinate.

Quinacrina hidroclorică

Quinacrina a constituit o alternativă pentru tratamentul infecţiilor cu cestode. Datorită toxicităţii sale, acest medicament este utilizat mai puţin decât Niclosamidul sau alte medicamente alternative (Praziquantel, Mebendazole sau Diclorophen) şi numai atunci când acestea nu sunt disponibile.

Suramin

Suraminul este un medicament alternativ pentru eradicarea paraziţilor adulţi de *Onchocerca volvulus* şi medicament de elecţie în tratamentul stadiului hemolimfatic al tripanosomiazelor africane determinate de *Trypanosoma brucei gambiense* şi *Tripanosoma brucei rhodesiense.*

Suraminul este un inhibitor nespecific al mai multor enzime. Reacţiile adverse sunt frecvente şi uneori severe: greţuri, vărsături, urticarie, febră, leziuni ale nefronului, nefrite periferice, anemie icter şi dermatite exfoliative. Uneori s-au semnalat decese. Medicamentul poate fi admnistrat numai sub supraveghere medicală.

Se prezintă sub formă de pulbere condiţionată în flacoane (0,5 g sau 1 g pulbere/flacon), pentru realizarea extemporanee a unei soluţii de 10%, cu administrare injectabilă.

Tetracloretilenul

Medicamentul a fost introdus în anul 1925, pentru tratamentul infecţiilor cu cestode, determinate de un mare *Necator americanus* sau *Ancylostoma duodenale.* În aceste infecţii sunt preferate, în prezent, alte medicamente, cu puţine efecte adverse. Tetracloretilenul rămâne un medicament alternativ şi fără utilizare largă.

Scanned with OKEN Scanner

Thiabendazolul

Thiabendazolul este un medicament de elecţie pentru tratamentul strongiloidozelor şi a infecţiilor determinate de *Larva cutaneous migrans*. El poate fi utilizat, de asemenea, în tratamentul trichinozelor şi a infecţiilor determinate de *Larva visceralis migrans*, în condiţiile absenţei altor medicamente active. Nu este recomandat pe scară largă în tratamentul oxiurozelor, ascaridiozelor, trichuriazelor sau a infecţiilor determinate de cestode decât în cazul în care nu sunt disponibile medicamentele de elecţie.

Structură chimică.

Thiabendazolul este un compus benzimidazolic. Medicamentul este neplăcut la gust şi aproape insolubil în apă. Deşi este un agent chelator care formează complexe stabile cu unele metale inclusiv fierul, Thiabendazolul nu leagă calciul.

Farmacocinetică

Thiabendazolul este rapid absorbit după administrarea unei doze pe cale orală. Concentraţiile de medicament în plasmă ating nivelul maxim în 1-2 ore şi pot fi detectate abia după 8 ore. Excreţia se realizează mai ales pe cale urinară. Medicamentul este aproape complet metabolizat în forma 5-hidroxi, care apare în urină ca şi glucuronid-conjugatul sau sulfonat-conjugatul. Thiabendazolul poate fi absorbit de asemenea, prin piele. În unele forme clinice, acest aspect poate fi folosit pentru monitorizarea concentraţiei serice a medicamentului.

Farmacodinamie

Thiabendazolul are proprietăţi antiinflamatoare, care îi asigură posibilitatea de a fi utilizat pentru ameliorarea simptomelor în unele boli parazitare, în special dracontiazele. Are, de asemenea, efecte imunomodulatoare asupra funcţiilor celulelor T: se pare că este un agent imunorestaurator, dovedind maximum de imunopotenţare asupra gazdelor imunodeprimate. Thiabendazolul are, de asemenea, efecte antipiretice, acţiuni antifungice şi scabicide. Medicamentul este teratogen la şobolan şi şoarece. Thiabendazolul acţionează asupra paraziţilor prin interferarea cu agregarea microtubulilor şi prin inhibarea enzimei fumarat-reductaza.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii. Preparate. Mod de administrare. Doze.

Doza standard este de 2 mg/kgc (maximum 1,5 g). Medicamentul poate fi administrat după mese. Thiabendazolul (Mintezol®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg (care se sfărâmă între dinţi şi apoi se înghit) sau sub formă de suspensie (500 mg/ml). Nu sunt necesare: administrarea purgativelor pre- şi posttratament, nici restricţiile de dietă.

Thiabendazolul este indicat în infecţiile determinate de:

- *Strongyloides stercoralis*: doza standard este administrarea de 2 ori/zi timp de 2 zile. Proporţia vindecării este de 93%. Cura de tratament poate fi repetată la o săptămână (dacă este cazul). La pacienţii cu sindrom hiperinfecţios, doza standard este continuată de 2 ori/zi timp de 5-7 zile.
- *Larva cutaneous migrans*: doza standard este administrarea de 2 ori/zi pentru 2-5 zile. Dacă leziunile active sunt încă prezente şi la 2 zile după terminarea terapiei, poate fi administrată o nouă cură de tratament. Rezulate excelente au fost de aemenea obţinute, prin aplicarea zilnică timp de 5 zile a unei creme conţinând 15% Thiabendazol sub formă de bază higroscopică.
- Alte infecţii:

Pentru tratamentul trichinozelor, doza standard este administrarea de 2 ori/zi timp de 2-5 zile.

Pentru *Larva visceralis migrans*, doza standard este administrarea de 2 ori/zi, pentru o perioadă mai mare de 7 zile, în funcţie de răspunsul pacientului la tratament. În timpul stadiilor invazive ale trichinozei, Thiabendazolul ameliorează simptomatologia. Medicamentul distruge unele larve în ţesutul muscular. Pentru terapia manifestărilor clinice ale trichinozei sunt de asemenea utilizaţi corticosteroizii şi ACTH-ul.

Thiabendazolul poate fi utilizat şi în terapia capilariozelor intestinale, în doze de 12 mg/kgc, administrate de 2 ori/zi timp de 30 zile.

Pentru tratamentul dracondiazelor medicamentul este activ la o doză de 50-75 mg/kgc/zi, divizată în 2 doze, timp de 1-3 zile. Inflamaţia locală scade rapid, după moartea viermilor (în 4-6 zile). Cei mai mulţi viermi sunt eliminaţi spontan sau pot fi extraşi manual. Foarte rar este necesar retratamentul.

Scanned with OKEN Scanner

Thiabendazolul este indicat şi în terapia locală a scabiei şi a infecţiilor cu *Tinea nigra palmaris*.

Reacţii adverse

La doza standard de 25 mg/kgc, administrat de 2 ori/zi timp de 2 zile, pot apare efecte adverse la 7-50% dintre pacienţi, în general, la 3-4 ore după ingestia medicamentului şi cel mai târziu la 2-8 ore. La doze mai mari, are loc o creştere a intensităţii simptomelor. Efectele adverse sunt în general de intensitate medie şi tranzitorii, dar pot fi şi foarte severe. Cele mai frecvente sunt reprezentate de: ameţeli, anorexie, greţuri şi vărsături. Cele mai puţin frecvente sunt reprezentate de: durere epigastrică, crampe abdominale, diaree, prurit, cefalee, astenie şi simptome neuropsihice. Foarte rar s-au semnalat: rash perianal, tinitus-uri, parestezii, bradicardie, hipotensiune arterială, hiperglicemie, convulsii, leucopenie tranzitorie, hematurie, cristalurie, tulburări vizuale şi anomalii ale funcţiei hepatice. Pot apare reacţii rare de hipersensibilizare care includ: febră, frisoane, rash cutanat, prurit, edeme oculare, angioedeme, limfadenopatie, necroză toxică epidermică, anafilaxie şi variate tipuri de eritem. La copii s-a observat şi un sindrom Steven-Johnson fatal. Unii pacienţi elimină un metabolit care conferă urinii un miros asemănător asparaginazei în timpul tratamentului şi 24 ore după aceea.

Contraindicaţii. Precauţii

Sunt limitate cunoştinţele despre Thiabendazol la copiii cu greutate sub 15 kg. Medicamentul nu ar trebui folosit în sarcină, exceptând cazul tratamentelor cronice pentru strongiloidoză. La pacienţii cu disfuncţii hepatice sau renale cel mai indicat ar fi să se folosească medicamente alternative. Thiabendazolul trebuie folosit cu prudenţă în cazurile în care reflexul de vomă indus medicamentos poate deveni periculos. S-au raportat câteva cazuri de creştere a motilităţii ascarizilor după tratament, cu apariţia lor în nas sau gură. Întrucât determină la unii pacienţi ameţeală şi somnolenţa, ar trebui să nu se folosească în timpul zilei la pacienţii care desfăşoară activităţi ce necesită o atenţie deosebită. Dacă apar semne de hipersensibilizare, se întrerupe imediat tratamentul.

Scanned with OKEN Scanner

CHIMIOTERAPIA ANTITUMORALA

Cancerul este, la bază, o boală a celulelor caracterizată printr-o "slăbire" a mecanismelor de control, care guvernează proliferarea şi diferenţierea celulară. Celulele care se află sub transformare neoplazică exprimă la suprafaţă antigene (Ag) celulare de suprafaţă, care par să fie de tip foetal normal, au şi alte semne de aparentă "imaturitate" şi pot prezenta anomalii cromosomice cantitative şi calitative (diferite translocaţii, mutaţii cromosomice cu "câştigul" unor secvenţe de gene în cromosomi). Aceste celule proliferează excesiv şi formează tumori locale care pot comprima sau invada structurile normale adiacente. O mică parte din populaţia acestor celule din cadrul tumorii se descriu ca celule tumorale stem. Ele îşi păstrează proprietatea de a repeta ciclurile de proliferare, ca şi aceea de a migra la distanţă în organism, pentru a coloniza diferite organe, în procesele numite metastaze. Celulele stem pot exprima, astfel, capacităţi clonogenice sau formatoare de colonii. Celulele tumorale stem prezintă adesea anomalii cromosomice, ce reflectă instabilitatea lor genetică, care conduc la o selecţie progresivă a subclonelor care pot supravieţui mult mai uşor în mediul multicelular al gazdei. Progresia neoplazică este însoţită de anomalii cantitative ale diferitelor căi metabolice şi ale componentelor celulare. Invazia şi procesele metastatice, ca şi o serie de anomalii metabolice - rezultate ale neoplaziei - determină boala şi eventual moartea pacientului, neoplaziile fiind mai puţin vindecate prin tratament.

Cu metodele prezente de tratament, 1/3 din pacienţi sunt vindecaţi cu măsuri locale (chirurgie sau radioterapie), eficiente când tumorile nu sunt deja metastazate în timpul tratamentului. Totuşi, în foarte multe cazuri, există micrometastaze - caracteristică a neoplaziilor - care trebuie stăpânite prin chimioterapie (adesea necesară înainte de chirurgie sau radiaţie). În prezent, aproximativ 50% dintre pacienţii cu neoplazii sunt vindecaţi, din care 17% şi datorită chimioterapiei.

Chimioterapia anticanceroasă este curent utilizată ca măsură curativă în:

- cancerul testicular;

Scanned with OKEN Scanner

- limfomul histiocitar difuz;
- boala Hodgkin;
- coriocarcinomul;
- tumorile la copil;
- leucemia limfoblastică acută;
- limfomul Burkitt;
- tumora Wilms;
- rhabdomiosarcomul embrionar.

Chimioterapia înaintea intervenţiilor chirurgicale poate creşte proporţia vindecărilor în sarcomul osteogen.

Carcinoamele plămânului şi colonului sunt în general refractare la tratamentul disponibil şi sunt deja diseminate în timpul diagnosticării.

În prezent, chimioterapia se dovedeşte mai mult paleativă decât curativă pentru multe alte forme de cancer diseminat.

Un medicament antineoplazic ideal ar trebui să fie toxic şi să distrugă celulele canceroase, fără a leza ţesuturile normale. Din nefericire, nu dispunem de un asemenea medicament. Informaţiile legate de cinetica populaţiei de celule canceroase, explică, în parte, efectele limitate ale medicamentelor anticanceroase disponibile.

Majoritatea medicamentelor eficiente antitumorale îşi exercită acţiunea lor asupra celulelor interferând cu ciclul celular şi au fost denumite medicamente cu acţiune specifică pe ciclul celular (CCS). Un al doilea grup de agenţi terapeutici au fost denumiţi medicamente cu acţiune nespecifică pe ciclul celular (CCNS) şi pot "steriliza" celulele tumorale, fie că sunt în timpul desfăşurării ciclului, fie că se află în faza G_0 de comportament. G_1 este faza iniţială a ciclului celular al unei celule în care are loc proliferarea şi este asociată cu sinteza enzimelor necesare pentru funcţionarea celulei şi sintezele de ADN. În faza S (de sinteză) este duplicat genomul ADN. Faza G_2 este asociată cu sintezele componentelor celulare necesare pentru mitoze, urmată de o scurtă fază M (mitotică) a diviziunii celulare. Medicamentele CCNS sunt capabile să "ucidă" atât celulele în faza G_0, cât şi celulele în faza desfăşurării ciclului celular (celulele aflate în desfăşurarea ciclului celular sunt mai sensibile). Leziunea indusă de medicamentele CCNS este adesea manifestată printr-o prelungire a fazei S şi o blocare ireversibilă a fazei G_2.

Clasificarea medicamentelor antineoplazice în funcţie de intervenţia lor asupra ciclului celular

1. Medicamente cu acţiune specifică asupra ciclului celular (CCS):
1.1. Antimetaboliţi:
* Azacitidin
* Citarabin
* Fluorouracil
* Mercaptopurină
* Methotrexat
* Thioguanină
1.2. Antibiotice peptidice:
* Bleomicină
1.3. Alcaloizi podofilinici:
* Etoposid (VP-16)
* Teniposid (VM-26)
1.4. Alcaloizi din grupul Vinca:
* Vincristină
* Vinblastină
* Vindesină.
2. Medicamente cu acţiune nespecifică asupra ciclului celular (CCNS):
2.1. Agenţi alchilanţi:
* Busulfan
* Ciclophosphamidă
* Mechloretamină
* Melphalan
* Thiotepa
2.2. Antibiotice:
* Dactinomicină
* Daunorubicină
* Doxorubicin
* Mitramicin
* Mitomicin
2.3. Cisplatin
2.4. Derivaţii de nitrosuree:
* BCNU

Scanned with OKEN Scanner

* CCNU
* Metil-CCNU

3. Agenţii hormonali
4. Terapia cu enzime
5. Radioizotopii
6. Alte antineoplazice sintetice

Rezistenţa la medicamentele citotoxice

O problemă majoră în chimioterapia anticanceroasă este rezistenţa la medicamentele citotoxice. Unele tipuri de tumori, de exemplu, celulele "mari" din cancerul pulmonar şi cancerul de colon, manifestă o rezistenţă primară, cum ar fi, absenţa răspunsului la prima expunere la agenţii terapeutici standard disponibili. Unele tumori sensibile la medicamentele respective dezvoltă o rezistenţă câştigată.În mod experimental, s-a demonstrat că rezistenţa la medicamente prezintă o înaltă specificitate pentru un singur medicament şi în mod obişnuit se bazează pe o modificare a aparatului genetic al celulelor tumorale, cu "amplificarea" uneia sau mai multor gene specifice. Alteori, apar rezistenţe la mai multe medicamente, după expunerea la un singur agent terapeutic. Aceasta formă a rezistenţei multimedicamentoase este asociată cu modificări ale glicoproteinelor de suprafaţă şi acumularea intracelulară a medicametului.

1. Antimetaboliţii (analogi structurali)

Dezvoltarea medicamentelor cu acţiune pe metabolismul intermediar al celulelor care proliferează, a fost important atât din punct de vedere clinic, cât şi conceptual. Celulele neoplazice prezintă un număr de diferenţe cantitative în metabolism, faţă de celulele normale, care le fac mult mai susceptibile la o serie de antimetaboliţi sau analogi structurali.

Multe dintre aceste substanţe au fost descrise şi sintetizate, pe baza cunoştinţelor asupra proceselor celulare, deşi s-a descoperit un număr mai mic decât numărul antibioticelor.

Scanned with OKEN Scanner

Prototipul inhibării creşterii maligne este **Methotrexatul** (antagonist al acidului folic), care acţionează direct ca un substituent pentru un metabolit normal.

Mecanisme biochimice:

Antimetaboliţii sau produşii lor activi (după biotransformare) pot acţiona prin unul sau mai multe mecanisme, pentru a inhiba proliferarea celulară. De exemplu, antimetabolitul poate fi metabolizat în locul substratului normal printr-o cale biosintetică, astfel încât antimetabolitul este încorporat într-o macromoleculă "critică", fără proprietăţi funcţionale.

Un mecanism secundar implică competiţia cu un metabolit normal, care acţionează fie la situsul catalitic al unei enzime, fie la un situs allosteric (reglator). Legarea la fiecare dintre aceste situsuri pe enzimă poate fi reversibilă sau ireversibilă, în funcţie de structura specifică şi funcţia antimetabolitului. O formă a antimetabolitului care se leagă la situsul catalitic al unei enzime, determină o inhibare puternică, tranzitorie, cu respectarea nemodificată a substratului. În unele cazuri, inhibarea unei enzime determină moartea celulară, producând acumularea unor produşi toxici. Totuşi, acest mecanism este mai puţin frecvent întâlnit.

Aceste căi metabolice pot fi astfel exploatate în legătură cu antimetaboliţii care prezintă astfel de interferenţe cu sintezele de nucleotide şi acid nucleic. În unele situaţii, când este cunoscută o enzimă cu un efect major asupra căilor care conduc la replicarea celulară, pot fi utilizaţi inhibitori ai reacţiei sau ai catalizatorilor reacţiei.

Methotrexatul

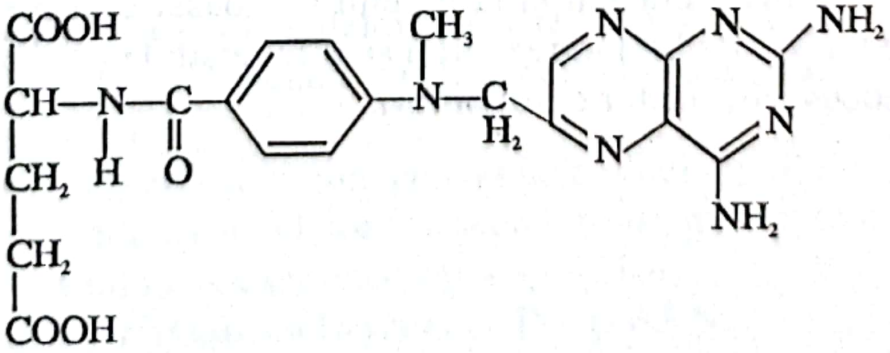


Fig. 225. Methotrexat

Este un antagonist al acidului folic, care se leagă la situsul catalitic activ al dihidrofolat-reductazei (DHFR), interferând cu sintezele formelor reduse, care acceptă un atom de carbon. Lipsa acestui cofactor întrerupe sintezele timidilatului, nucleotizilor purinici, ale aminoacizilor serici şi ale metioninei, interferând, astfel, cu formarea ADN, ARN şi a proteinelor. Enzima leagă Methotrexatul extrem de strâns şi, la un pH în jur de 6, nu se poate realiza nici o disociere a complexului enzimă-inhibitor. La un pH fiziologic, pot avea loc cinetici competitive reversibile. Formarea intracelulară a derivaţilor poliglutamati pare să fie importantă în acţiunea terapeutică a Methotrexatului (Jolivet, 1987). Poliglutamaţii sunt echivalenţi cu Methotrexatul ca inhibitori ai DHFR şi sunt reţinuţi în celule mai mult timp decât Methotrexatul.

Rezistenţa medicamentoasă

Rezistenţa celulei tumorale la Methotrexat a fost atribuită unuia din următorii factori:

1. scăderea transportului medicamentului;
2. DHFR "alterată" cu afinitate mai mică pentru Methotrexat;
3. sinteze ale unor nivele crescute ale DHFR.

Aceste modificări se realizează prin "amplificare" genică şi rezultă o creştere marcată a DHFR.

Doze. Administrare. Farmacocinetică. Efecte adverse.

Se administrează pe cale i.v. sau orală.

Peste 90% din doza administrată este excretată în urină în 12 ore. Medicamentul nu se metabolizează şi nivelele serice sunt proporţionale cu doza, timpul de administrare, funcţia renală şi starea de hidratare. Efectele toxice pentru ţesuturile care proliferează sunt în mod obişnuit observate la nivelul măduvei hematoformatoare, mai puţin la nivel cutanat şi la nivelul mucoasei gastro-intestinale. Efectele toxice ale Methotrexatului sunt reversibile prin administrare de Leucovorin (factor citrovorum).

Scanned with OKEN Scanner

Antagoniştii purinici:

* **Mercaptopurina** (Purinethol, 6-MP)

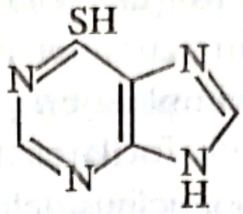


Fig. 226. 6-Mercaptopurina

A fost prima thiopurină din serie, cu utilizare în terapia anticanceroasă. Ca şi alte thiopurine, 6-MP este metabolizată de către hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT) la forma nucleotidică (acid 6-thioinosinic), care inhibă "în cascadă" un număr de enzime implicate în interconversia purinelor. Din 6-MP se formează şi cantităţi importante de acid thioguanilic şi 6-metil-mercaptopurină ribotid (MMPR). Aceşti metaboliţi pot, de asemenea, să contribuie la acţiunea Mercaptopurinei.

6-MP este indicată în leucemia acută la copil.

* **Thioguanina** (6-TG)

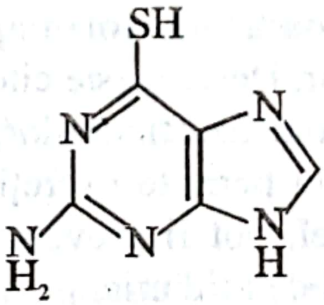


Fig. 227. 6-Thioguanina

Inhibă diferite enzime care intervin în căile de formare şi metabolizare a nucleotidelor purinice. O gamă variată a leziunilor metabolice este asociată cu acţiunea citotoxică a purinethiolilor. Acestea includ:

- inhibarea interconversiei nucleotidelor purinice;
- scăderea nivelelor intracelulare de guanin-nucleotide, care conduc la inhibarea sintezelor glicoproteice;
- interferenţa cu formarea ADN şi ARN;
- încorporarea purinethiolilor atât în ADN, cât şi în ARN.

Scanned with OKEN Scanner

6-TG are acţiune sinergică când este utilizată împreună cu Cytarabina în tratamentul leucemiei acute la copil.

Rezistenţa faţă de 6-TG şi 6-MP

Rezistenţa atât la 6-MP cât şi la 6-TG se realizează cel mai des prin scădera activităţii enzimatice a HGPRT. Un mecanism alternativ în leucemia acută implică creşterea nivelelor fosfatazei alcaline, care determină defosforilarea nucleotidului thiopurinic şi scăderea intracelulară a ribonucleosidelor.

Doze. Administrare. Farmacocinetică. Efecte adverse.

6-MP şi 6-TG sunt administrate pe cale orală, rapid absorbite la nivelul intestinului şi excretate în urină. Totuşi, 6-MP este transformat într-un metabolit inactiv (acidul 6-thiouric) printr-o reacţie de oxidare, catalizată de oxantin-oxidază, în timp ce 6-TG necesită mai întâi o deaminare şi apoi metabolizarea prin intermediul acestei enzime. Acest aspect este foarte important, deoarece un analog al purinei, Allopurinolul (Zyloprim®), un puternic inhibitor al xantinoxidazei, este frecvent utilizat în chimioterapia cancerelor hematologice. Terapia simultană cu Allopurinol şi 6-MP determină o toxicitate excesivă a Mercaptopurinei, necesitând o scădere a dozei de 6-MP cu 25-30% din dozele obişnuite. Acest efect nu apare în cazul administrării concomitente a 6-TG cu Allopurinol.

Allopurinolul joacă un rol important în chimioterapia leucemiei şi limfoamelor. Deşi nu este citotoxic, el previne toxicitatea purinelor eliberate din liza tumorilor, prin inhibarea activităţii xantin-oxadazei. Aceasta permite excreţia de purine mai solubile decât acidul uric. Astfel, pot fi prevenite nefrotoxicitatea şi guta acută datorate excesului de acid uric.

Antagonişti pirimidinici

* **Fluorouracil** (5-FU)

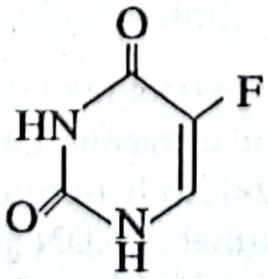


Fig. 228. 5-Fluorouracil

Prin biotransformare anabolică, 5-FU trece în ribozil şi deoxiribozil-nucleotid. Unul dintre aceşti metaboliţi, 5-fluoro-2'-deoxiuridin-5'-fosfat (FdUMP) formează printr-o legătură covalentă, un complex ternar, cu enzima timidilat-sintetaza şi cofactorul său $N^{5,10}$-metilentetrahidrofolat, o reacţie "critică" pentru sintezele nucleotidelor timinice. Aceasta determină inhibarea sintezelor ADN prin "moartea" fragmentelor timinice. 5-FU, după conversia la 5-fluorouridin-trifosfat, este încorporat în ARN şi interferă cu procesarea şi funcţia ARN. Citotoxicitatea 5-FU este astfel datorată efectelor sale atât pe ADN, cât şi pe ARN.

Se administrează pe cale i.v.. Are un timp de înjumătăţire scurt. Este activ şi pe cale orală, dar biodisponibilitatea este mai bună în administrarea i.v.

O cremă care conţine 5-FU (Efudex®) este utilizată local, pentru tratamentul cancerelor cutanate. Medicamentul eliberează 5-FU mai lent decât după administrarea injectabilă. Acest medicament prezintă însă efecte neurotoxice care îi limitează utilizarea.

* **Floxuridina** (5-fluorodeoxiuridina, FUDR)

Are o acţiune similară cu aceea a 5-FU şi este utilizat pentru perfuzii ale arterei hepatice.

FUDR este utilizat sistemic în tratamentul adenocarcinoamelor.

Efectele adverse cele mai grave sunt cele mielosupresive.

* **Citarabina** (Cytosar-U, Ara-C)

Este un antimetabolit specific al fazei S (de sinteză a ciclului celular), care este convertit de deoxicitidin-kinază în 5'-mononucleotid (Ara-CMP). Metabolitul Ara-CMP este în continuare metabolizat la trifosfat (Ara-CTP), care inhibă competitiv ADN-polimeraza. Aceasta determină un blocaj al sintezei de ADN, deşi formarea ARN şi a proteinelor continuă, conducând la o creştere neechilibrată. Citarabina este de asemenea încorporată în ARN şi ADN. Încorporarea în ADN duce la interferarea cu lanţurile ADN, elongarea lanţului şi legare defectuoasă a fragmentelor nou sintetizate de ADN. Timpul de retenţie celulară pentru forma activă a medicamentului (Ara-CTP) pare să fie în strânsă corelaţie cu letalitatea ei pentru celulele maligne.

Scanned with OKEN Scanner

După administrarea i.v., medicamentul este supus metabolizării, sub acţiunea unei enzime (deoxicitidin-kinaza), pentru a fi apoi inactivat sub acţiunea unei citidin-deaminaze. Acţiunea Citarabinei este specifică pentru faza S. Medicamentul poate fi adminstrat în perfuzie i.v. la fiecare 12 ore, timp de 5-7 zile.

Este un medicament indicat numai în leucemia mieloblastică acută.

Reacţii adverse: greţuri, mielosupresie, grade diferite de stomatite sau alopecie.

* **Azacitidina** (5-Azacitidina)

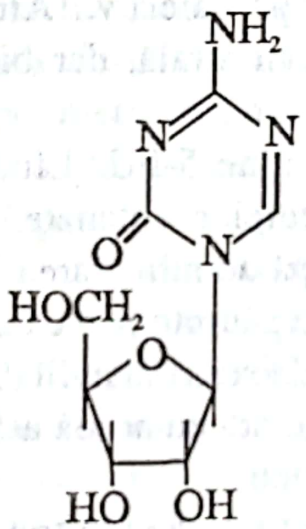


Fig. 229. 5-Azacitidina

Produce efecte multiple, asociate cu citotoxicitate. Ea este fosforilată la un mononucleotid sub acţiunea uridin-citidin-kinazei. Azacitidin-5'-fosfatul inhibă orotidilat-decarboxilaza, care scade producerea nucleotizilor pirimidinici. Metabolismul în continuare se va desfăşura cu încorporarea Azacitidinei în ADN şi ARN, astfel încât determină o inhibare a ADN şi ARN şi a sintezei proteinei.

Azacitidina este administrată i.v..

Efecte adverse: greţuri, febră, mielosupresie (în administrarea de lungă durată).

Timpul de înjumătăţire este de 3-6 ore. Cea mai mare parte este excretată fie nemodificată, fie în forma deaminată.

Este considerată "agent de linia a 2-a" în tratamentul leucemiei acute.

Scanned with OKEN Scanner

2. Antibiotice

Multe dintre aceste antibiotice se leagă la ADN prin intercalare între bazele specifice şi blocarea sintezei de ARN şi ADN nou (sau ambele), determină scindarea ADN şi interferă cu replicarea celulară.

Toate antibioticele utilizate în clinică sunt produse obţinute din diferite tulpini de *Streptomyces*. Ele cuprind:

- Antibiotice CCNS:

* Antraciclinele
* Actinomicina
* Mitomicina
* Plicamicina

- Antibiotice peptidice CCS:

* Bleomicina.

Antraciclinele

Sunt izolate din *Streptomyces peucetius*. Sunt cele mai citotoxice dintre medicamentele anticanceroase utilizate în terapie. Doi congeneri - Doxorubicina (Adriamicina®) şi Daunorubicina (Cerubidina®) - sunt utilizaţi pe scară largă.

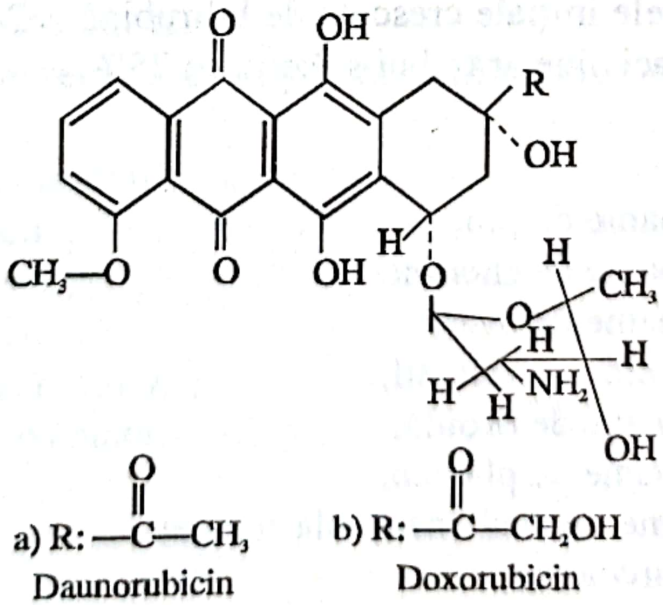


Fig. 230. Antracicline

Sunt utilizate şi medicamente semisintetice.

Daunorubicina este utilizată în tratamentul leucemiei acute. Doxorubicina este utilizată în tratamentul unor tipuri mai variate de neoplazii.

Mecanisme de acţiune

Au fost definite trei tipuri majore de mecanisme de acţiune:

1. legare cu înaltă afinitate la ADN prin intercalare, cu blocarea consecutivă a sintezei de ADN şi ARN şi scindarea ADN;
2. legarea la membrane, pentru a altera fluiditatea şi transportul ionilor;
3. generarea de radicali liberi semichinonici şi radicali de oxigen, printr-un proces reductiv, mediat de citocromul P_{450}.

Ultima acţiune poate fi responsabilă de toxicitatea cardiacă mediată prin radicali de oxigen care lezează membrana celulară.

Farmacocinetică

Se administrează numai pe cale i.v.. Concentraţia maximă scade cu 50% în primele 30 minute după injectare, dar nivelele semnificative persistă mai mult de 20 ore.

Se metabolizează în ficat, prin reducerea şi hidroliza substituenţilor lanţului. Metabolitul activ este o formă alcoolică, în timp ce agliconul este inactiv. Cea mai mare parte a medicamentului şi metaboliţii săi sunt excretaţi în bilă şi aproximativ 1/6 sunt excretaţi în urină. Calea biliară a excreţiei include ciclul enterohepatic. La pacienţii cu nivele iniţiale crescute de bilirubină (>2,5 mg/dl), doza iniţială de Antracicline ar trebui scăzută cu 75%.

Indicaţii:

- carcinoame de sân;
- carcinoame de endometru;
- carcinoame de ovar;
- carcinoame de testicul;
- carcinoame de tiroidă;
- carcinoame de plămân;
- sarcoame, inclusiv neuroblastoame;
- osteosarcoame;
- rabdomiosarcoame;
- neoplazii hematologice;
- limfoame (Hodgkin şi nehodgkiniene).

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează în asociere cu Ciclofosfamida, Cisplatin, Nitrosuree, cu care prezintă acţiune sinergică.

Analogi ai antraciclinelor utilizaţi în clinică sunt:

- **Aclacinomicină A;**
- **4-epiadriamicin;**
- **4-deoxidoxorubicin;**
- **4-demetoxidaunorubicin.**

Reacţiile adverse constau în depresie medulară.

Dactinomicinele (Actinomicin D)

Mecanism de acţiune: se leagă la dublul helix al ADN prin intercalare între perechile de baze guanină-citozină. Inhibă toate sintezele ARN, ADN-dependente, cu formarea ARN ribosomal puternic sensibil la acţiunea sa.

Administrare: i.v., cu timp de înjumătăţire scurt.

Indicaţii: tumori Wilms.

Efecte adverse: deprimarea măduvei hematopoietice, leziuni cutanate (inflamaţie).

Plicamicin (Mitramicin)

Mecanism de acţiune: se leagă la ADN, printr-un complex cu Mg^{2+}. Determină scăderea nivelelor plasmatice ale Ca^{2+} prin acţiunea sa pe osteoclaste.

Indicaţii: cancere testiculare, hipercalcemii severe.

Efecte adverse:

- greţuri, vărsături;
- trombocitopenie;
- leucopenie;
- hipocalcemie;
- tulburări sanguine;
- hepatotoxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Mitomicina

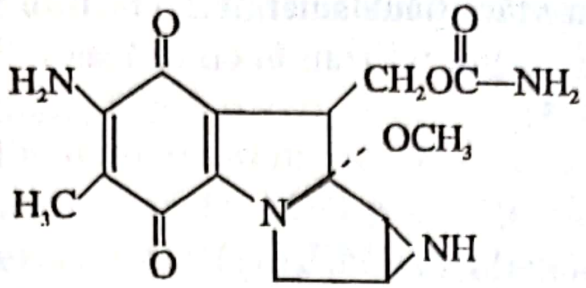


Fig. 231. Mitomicina

Conţine chinone, carbamaţi şi aziridină active. Este un agent alchilant "bioreducător", CCNS.

Indicaţii:

- tumori hipoxice (cu sau fără Bleomicină sau Vincristină);
- carcinoame ale cervixului;
- adenocarcinoame gastrice, pancreatice, pulmonare (cu sau fără Doxorubicin sau Fluorouracil);
- cancerul matastatic de colon;
- local: intravezical, în papiloamele vezicii urinare (instilaţii la 3 ore interval).

Adminstrare: i.v.

Efecte adverse:

- medulosupresie;
- greţuri, vărsături, anorexie;
- toxicitate renală, pulmonară interstiţială.

Bleomicina (Blenoxan®)

Blenoxanul e un amestec de 11 glicopeptide, având drept componente majore, Bleomicina A_2 şi Bleomicina B_2.

Acţionează prin legare la ADN, determinând lezarea ADN-ului simplu şi dublu helicat. Prin urmare se formează radicali liberi şi se inhibă biosintezele de ADN. Determină acumularea celulelor în G_2 (când au loc sintezele componentelor celulare necesare pentru mitoze).

Indicaţii:

- cancere testiculare;
- carcinoame ale cervixului, pielii, penisului şi rectului;
- limfoame (terapie combinată).

Adminstrare: s.c., i.m., i.v., intracavitară.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătăţire este de 2 h.

Reacţii adverse:

- reacţii anafilactoide;
- creşterea febrei, care determină deshidratare şi hipotensiune;
- anorexie;
- hiperkeratoze;
- fibroze pulmonare;
- mielosupresie.

3. Alcaloizi podofilinici

*** VP-16 (Etoposid)**
*** VM-26 (Teniposid)**

Sunt derivaţi semisintetici ai Podofilinei. Blochează celulele în stadiile S-G_2 ale ciclului celular. Inhibă transportul nucleozidelor şi transportul electronic mitocondrial.

Administrare: i.v.

Se leagă de proteinele plasmatice. Nu pătrund în creier.

Sunt excretate urinar.

Efecte adverse: greţuri, vărsături, alopecie, toxicitate pe hematopoieză şi sistemul limfatic.

Indicaţii:

- leucemia monocitară;
- cancerul testicular;
- carcinoame pulmonare;
- limfoame (Teniposid-ul).

4. Alcaloizi din grupa Vinca

*** Vinblastina**

Mecanism de acţiune: depolimerizarea microtubulilor citoscheletului. Se leagă specific de microtubulii proteinelor dimerice. Inhibă mitozele în metafaze.

Efecte adverse: greţuri, vărsături, alopecie, scăderea reflexelor, depresie medulară.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: boala Hodgkin.
Administrare: i.v.

*** Vincristina**

Mecanism de acţiune: este asemănător cu al Vinblastinei.
Administrare: i.v., în asociaţie cu Prednisonul.
Indicaţii: leucemia acută la copil.
Efecte adverse: neurotoxice (tardive), alopecie.

5. Agenţi alchilanţi

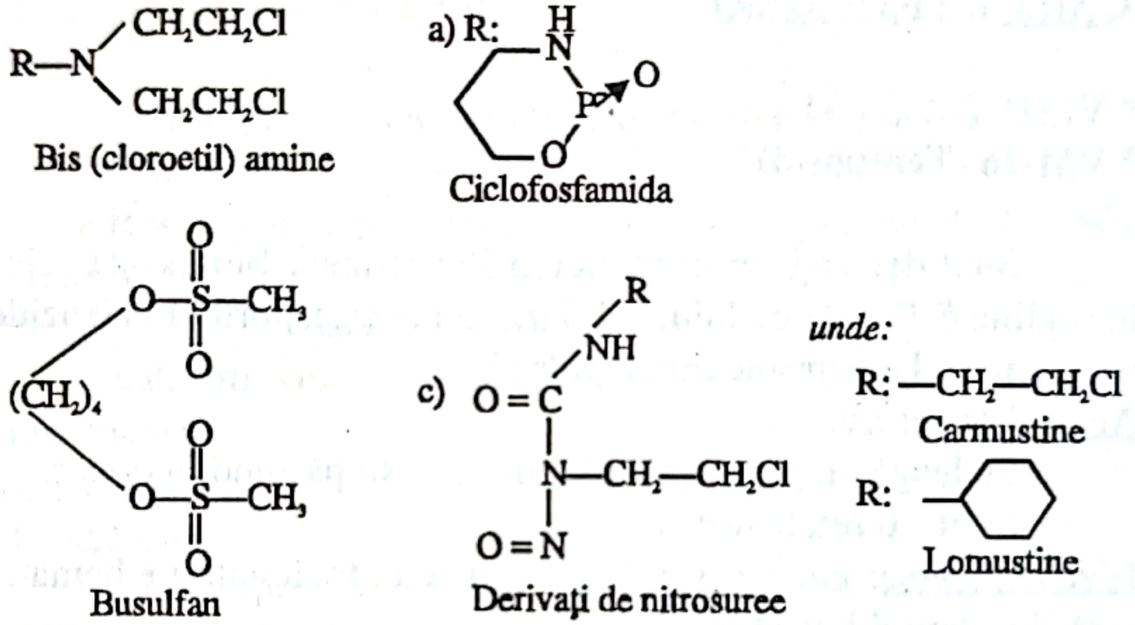


Fig. 232. Agenţi alchilanţi

Mecanism de acţiune: exercită efecte citotoxice, prin transferul grupelor lor alchil la diferiţi constituenţi celulari. Alchilarea ADN nuclear reprezintă probabil interacţiunea majoră care conduce la moartea celulară. Totuşi, aceste medicamente reacţionează chimic cu grupările sulfhidril, amino, hidroxil, carboxil şi fosfat ale tuturor celulelor nucleofile.

Un mecanism secundar, care apare la Nitrosuree, este "lezarea" resturilor de lizină ale proteinelor prin formarea de izocianaţi. Alchilarea poate avea loc pe ADN-ul mono sau dublu helicat.
Rezistenţa la medicamente implică o creştere a capacităţii de reparare a leziunilor ADN, scăderea permeabilităţii pentru medicamentele alchilante.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

- locale - vezicante pentru ţesuturi;
- toxicitate sistemică (măduva hematoformatoare, tractul gstro-intestinal, gonade);
- greţuri, vărsături;
- efecte pe SNC (se diminuă prin pretratament cu Fenotiazine).

Administrare: injectabil (i.v. sau s.c.) sau oral.

Ciclofosfamida este metabolizată în ficat de sistemul enzimatic microsomal al citocromului P_{450}, cu formarea de metaboliţi activi.

6. Cisplatina

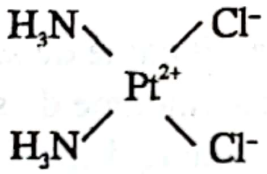


Fig. 233. Cisplatina

Este un complex metalic anorganic, analog ca mecanism de acţiune cu agenţii alchilanţi.

Alte medicamente cu acţiune posibil alchilantă sunt:

* **Procarbazina;**
* **Dacarbazina;**
* **Hexametilmelamina.**

7. Nitrosureea

Derivaţii de Nitrosuree utilizaţi sunt:

* **Carmustin (BCNU);**
* **Lomustin (CCNU);**
* **Semustin (Metil-CCNU).**

Mecanismul de acţiune este similar cu cel descris la "AGENŢII ALCHILANŢI". Încetinesc progresia celulară în faza de sinteză a ADN.

Scanned with OKEN Scanner

Zahărul conţine o nitrosuree naturală (Zanosar), eficientă în tratamentul carcinoamelor insulare secretoare de insulină ale pancreasului şi în tratamentul limfoamelor nehodgkiniene.

8. Agenţii hormonali utilizaţi în terapia cancerului

Mecanismele de acţiune ale hormonilor steroizi asupra cancerelor limfoide, mamare sau de prostată nu sunt pe deplin clarificate. Observaţii recente consideră că hormonii steroizi se leagă de receptori proteici ai celulelor canceroase şi nivelele de legare sunt predictive pentru răspunsul la terapia hormonală.

Cei mai utilizaţi hormoni în terapia anticanceroasă sunt:

a. Hormonii androgeni:
* Androstalonona (i.m.): carcinoame de sân;
* Fluoximesterona (oral): carcinoame de sân;
* Testolactona (i.m.): carcinoame de sân;
* Testosteron (i.m.): carcinoame de sân.

b. Corticosteroizi:
* Prednison (oral): leucemie şi limfom la adult.

c. Estrogeni:
* Dietilstilbestrolul (oral): carcinom de prostată;
* Ethilestradiol (oral): carcinom de sân şi de prostată.

d. Progestative:
* Caproat de hidroxiprogesteron (i.m.): tumori endometriale;
* Acetat de medroxiprogesteron (oral): tumori endometriale; cancer de sân.

e. Analogi de GnRH (Leuprolid): se administrază oral, în cancerul de prostată.

9. Enzime utilizate în terapia cancerului

*** L-Asparaginaza**

Este indicată în leucemia limfoblastică acută.

Doze: 500 UI/kgc/zi.

Administrare: i.m., i.v.

Scanned with OKEN Scanner

10. Tratamentul cu radioizotopi

* **Iod-131** (I 131; Iodura de sodiu)
Indicaţii: neoplasmul tiroidei (distruge ţesuturile canceroase).
Prezentare: capsule, soluţie injectabilă (administrare i.v.).

* **Aur-198** (^{198}Au)
Indicaţii: epanşament pleural sau peritoneal cauzat de o metastazare.
Prezentare: soluţie injectabilă cu administrare intracavitară.
* **Fosfor-32** (^{32}P, sub formă de Fosfat de sodiu)
Indicaţii:
- cancerul pielii;
- cheloizi;
- cheratoze;
- leucemii mieloide şi limfoide.

Prezentare: capsule, soluţie injectabilă (i.v.), aplicaţii locale.

11. Alte antineoplazice sintetice

* **Azathioprin** (Imuran®), cu administrare orală, este indicat pentru a asigura supravieţuirea ţesuturilor grefate.
* **Hidroxiuree**, cu administrare orală, este indicată în leucemia granulocitară cronică.
* **Mitotan** (Lysodren®), cu administrare orală, este indicat în carcinomul inoperabil al corticosuprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. A. de Courten: *"Doxium® (calcium-dobesilate) in the regulation of hemorheological and lymphatic disturbances with special emphasis on its mechanism of action"*, Scientific Department, "OM" Laboratories, Ltd. Geneva, Switzerland, 1982.

2. Bernard Claude: "Introducere în studiul medicinii experimentale", Editura ştiinţifică, Bucureşti, 1958.

3. Biedermann H.: "Medicina Magica", Academische Druck u. Verlagsaustalf, Graz (Austria), Ed.3, 1986.

4. Birkmayer W., P.Riederer: "Understanding the Neurotransmitters: Key to the Workings of the Brain", Springer-Verlag New York - Wien, 1989.

5. Bobulescu Virginia: Capitolele "Medicaţia cardio-vasculară", "Medicaţia sângelui", din volumul *"Curs de Farmacologie"*, partea I, Litografia U.M.F., Iaşi, 1980.

6. Bobulescu Virginia: Capitolul "Hipnotice-Sedative", din volumul *"Curs de Farmacologie"*, partea a II-a, Litografia U.M.F., Iaşi, 1985.

7. Coetzee W.A., R.Enous, L.H.Opie: "Trimetazidine: Effects on Delayed Afterdepolarization (DADs) and Upstroke Velocity of the Action Potential", Cardiovascular Drugs and Therapy, vol.4, Supl.4, August 1990.

8. Craig R.Charles and Robert E.Stitzel: *"Modern Pharmacology"*, Third Edition, 1990.

9. Cuparencu B.: "Efectele medicamentelor cardiovasculare mediate prin sistemul nervos central", Editura Medicală, Bucureşti, 1988.

Scanned with OKEN Scanner

10. Cuparencu Barbu: *"Farmacologie pentru medici"*, vol. I şi II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

11. Danielli J.F., J.F.Moran and D.J.Triggle: *"Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions"*, Academic Press, New York and London, 1970.

12. Dobrescu G.: *"Farmacodinamie"*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1970.

13. Dumitrescu Sava: Capitolele "Farmacologia generală", "Farmacologia SNV", "Substanţe cu acţiune directă asupra musculaturii netede", din volumul *"Curs de Farmacologie"*, partea I, Litografia U.M.F., Iaşi, 1980.

14. Dumitrescu Sava: Capitolele "Farmacologia sistemului motor", "Anestezice locale", "Anestezice generale", "Anticonvulsivante", "Farmacologia fenomenelor psihice", "Analgetice opioide", "Antitusive şi expectorante", "Medicamente analgetice, antipiretice şi antiinflamatoare", "Medicaţia gutei", "Farmacologia hormonilor şi a sistemului endocrin", din volumul *"Curs de Famacologie"*, partea a II-a, Litografia U.M.F., Iaşi, 1985.

15. Frexinos J.: *"Hépato-gastro-entérologie clinique"*, Troisième Edition, SIMEP - Paris, 1988.

16. Goodman S.Louis and Alfred Gilman: *"The Pharmacological Basis of Therapeutics"*, Sixth Edition, 1980.

17. Goth Andres: *"Medical Pharmacology"*, Eleventh Edition, The C.V.Mosby Company, St. Louis Toronto, 1984.

18. Hăulică Ion şi colab.: *"Fiziologie umană"*, Editura Medicală, Bucureşti, 1989.

19. Heffter A.: *"Handbuch der experimentellen Pharmakologie"*, Julius Springer, Berlin, 1923 până în prezent.

20. Issekutz Béla: *"Die Geschichte der Arzneimittel forschung"*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Scrierea unui manual de farmacologie este deosebit de grea şi numai excepţional, în occident, se mai întâmplă ca o asemenea lucrare să fie realizată de un singur autor.

Volumul cunoştinţelor, ordonarea materialului în cadrul fiecărui capitol sunt asemănătoare celor adoptate de cele mai bune manuale aflate în prezent pe piaţa internaţională a cărţii medicale.

Aflând că "doamna lor" ar dori să publice un manual de farmacologie şi că este în căutarea mijloacelor de a-l publica la un preţ cât mai accesibil studenţilor, unii dintre foştii studenţi şi studente ale doamnei dr. Elena Cătălina Lupuşoru s-au oferit spontan să lucreze voluntar, în timpul liber, la editarea lucrării.

Îşi va atinge această carte scopul? Judecând după maxima lui Ghandi, va trebui să-l atingă. Iar dacă încerc să evaluez valoarea grupului de studenţi, mă simt îndreptăţit să cred mai departe în viitorul ţării mele.

Iaşi, martie 1994

Prof. Dr. *SAVA DUMITRESCU*
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

ISBN: 973-9146-60-0
973-9146-61-9 (vol. I)
973-9146-62-7 (vol. II)
973-9146-63-5 (vol. III)

Scanned with OKEN Scanner